



**Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Ciências Exatas e da Natureza  
Departamento de Química Fundamental**

**Rebeca Juliana de Melo Barbosa Batista**

**Absorção de Dois Fótons: Design e Síntese de Moléculas Orgânicas  
com Altos Valores de Seção de Choque**

Recife

2016

**Rebeca Juliana de Melo Barbosa Batista**

**Absorção de Dois Fótons: Design e Síntese de Moléculas  
Orgânicas com Altos Valores de Seção de Choque**

Dissertação submetida ao Departamento de  
Química Fundamental como parte dos  
requisitos necessários para a obtenção do  
diploma de Mestre em Química.

Orientadores: Prof. Alfredo Mayall Simas

Profa. Janaina Versiani dos anjos

Recife

2016

Catalogação na fonte  
Bibliotecário Elaine Cristina de Freitas CRB 4-1790

B333a Batista, Rebeca Juliana de Melo Barbosa  
Absorção de Dois Fótons: Design e Síntese de Moléculas Orgânicas  
com Altos Valores de Seção de Choque / Rebeca Juliana de Melo Barbosa  
Batista . . 2016.  
86 f.: fig., tab.

Orientador: Alfredo Mayall Simas  
Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco. CCEN.  
Química Fundamental. Recife, 2016.  
Inclui referências e anexos.

1. Química orgânica. 2. Absorção de dois fótons . 3. Fluorenona . 4.  
Sonogashira I. Simas, Alfredo Mayall. (Orientador). II. Título.

**REBECA JULIANA DE MELO BARBOSA BATISTA**

**ABSORÇÃO DE DOIS FÓTONS: DESIGN E SÍNTESE DE  
MOLÉCULAS ORGÂNICAS COM ALTOS VALORES DE  
SEÇÃO DE CHOQUE**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Aprovado em: 26/02/2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Alfredo Mayall Simas (Orientador)**

Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

---

**Prof. Ronaldo Nascimento de Oliveira**

Departamento de Química  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

---

**Prof. Lothar Wilhelm Bieber**

Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

*Dedico este trabalho ao meu marido  
Albert, sempre presente.*

*Dedico também aos meus pais, pela  
pacientia, carinho e amor.*

## **AGRADECIMENTOS**

À professora Janaína Anjos pela oportunidade de mais uma vez ser sua orientanda e por tudo que me ensinou.

Ao Prof. Alfredo Simas pela sua orientação e dedicação para comigo.

Ao Prof. Cleber Mendonça e à sua aluna Jessica Dipold pelas medidas das seções de choque de absorção de dois fótons das moléculas projetadas e sintetizadas.

Aos colegas de grupo do Laboratório de Síntese Orgânica: Audrey, Rodolfo, Morgana, Layla, Andressa, Michael e Larissa que à sua maneira me ajudaram.

À Central Analítica do Departamento de Química Fundamental e aos seus técnicos.

À FACEPE pela bolsa concedida.

A todos meus familiares e amigos que contribuíram, direta ou indiretamente para que mais esta etapa fosse vencida.

## **RESUMO**

Elevados valores de seção de choque para absorção de dois fótons, variando de 136 GM a 302 GM, foram medidos para 5 substâncias orgânicas projetadas teoricamente e sintetizadas com rendimentos da ordem de 46% em média. Estas moléculas orgânicas possuem amplos sistemas conjugados, capazes de absorver eficientemente dois fótons e foram projetadas utilizando um procedimento teórico desenvolvido em nosso grupo. A realização da síntese destas substâncias deu-se através da reação de acoplamento cruzado de Sonogashira. Para tal, utilizou-se um sistema de catalisadores contendo 5 mol% de paládio (II) e 10 mol% de cobre (I), em uma mistura de 1:1, v/v, de trietilamina e DMF secos e degasados, sob atmosfera de argônio. A maior dificuldade encontrada foi na purificação dos produtos, problema que conseguimos resolver com combinações específicas de técnicas clássicas. Todos os compostos sintetizados foram devidamente caracterizados por: ponto de fusão, análise elementar CHNS, espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ , espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia de infravermelho. Posteriormente, as propriedades ópticas não lineares dos compostos sintetizados foram medidas através de experimentos de varredura Z com laser de femtosegundos. Os resultados indicam a aplicabilidade do modelo teórico utilizado e justificam o prosseguimento de pesquisas na direção de obter moléculas cada vez melhores do ponto de vista de sua aplicação para a geração de imagens por microscopia de dois fótons, atualmente a técnica mais utilizada para a microscopia de fluorescência em tecidos espessos e em animais vivos.

Palavras-chaves: Absorção de dois fótons. Fluorenona. Sonogashira.

## ABSTRACT

High values of the cross section for two-photon absorption, ranging from 136 GM to 302 GM were measured for five organic compounds theoretically designed and synthesized with yields of around 46% on average. These organic molecules have large conjugated systems, capable of absorbing two photons efficiently and were designed using a theoretical procedure developed in our group. Their syntheses were carried out through cross-coupling Sonogashira reactions using a system of catalysts with 5 mol% of palladium (II) and 10 mol% of copper (I) in an admixture of 1:1 v/v of trimethylamine, dried and degassed under argon atmosphere. Purifying the products was the hardest part, albeit attained by specific combination of classic techniques. Characterization of the products was made by melting point determination, CHNS elemental analysis, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR and infrared spectroscopies. The nonlinear optical properties of these molecules were carried out through Z-scan measurements with a femtosecond laser. Results indicate the usefulness of the theoretical model used and justify the continuation of research in the direction of getting better and better molecules from the point of applicability in imaging by two-photon microscopy, currently the most widely used technique for fluorescence microscopy in thick tissue and in living animals.

Keywords: Two-photon absorption. Fluorenone. Sonogashira.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Principais estruturas de ressonância do fluoreno.....	4
Figura 2- Contornos didimensionais do orbital mais alto ocupado, HOMO, da molécula do Fluoreno.....	5
Figura 3 - Reação de formação da fluorenona a partir da oxidação do fluoreno .....	5
Figura 4 -Exemplos de fluorenonas atualmente estudadas para absorção de dois fótons.6	6
Figura 5 - Molécula com alto valor de seção de choque para absorção de dois fótons descrita por Bellfield. ....	14
Figura 6 - Estruturas moleculares do fluoreno (I) e fluorenona (II), com suas propriedades fotofísicas calculadas .....	15
Figura 7 - Espectro de RMN DE $^1\text{H}$ da molécula 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-ona.....	33
Figura 8 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da molécula 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-ona.....	34
Figura 9 - Espectro do infravermelho da molécula 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-ona.....	35
Figura 10 - aparato do experimento de varredura Z.....	41
Figura 11- Variação de transmitância normalizada medida durante a varredura Z para o comprimento de onda de 700 nm.....	45
Figura 12 - Variação de transmitância normalizada medida durante a varredura Z para o comprimento de onda de 700 nm para molécula de 2,7-bis(benzo[b]tiofen-2-etinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-ona.....	46
Figura 13 - Variação de transmitância normalizada das moléculas de 4,4'-(9-oxo-9 <i>H</i> -fluorenona-2,7-diil)bis(etine-2,1-diil)dibazonitrila, 2,7-bis((4-methoxifenil)etinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-ona e 2,7-bis(feniletinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-ona, medidas durante a varredura Z para o comprimento de onda de 700 nm.....	47
Figura 14 - espectro de absorção de dois fótons das amostras derivadas da fluorenona.....	48

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: derivados possíveis do fluoreno e da fluorenona com substituintes, com e sem a tripla ligação. ....	16
Tabela 2: reação entre 2,7-di-iodo-9 <i>H</i> -fluoren-9-oná e diversos alcinos terminais.....	29
Tabela 3: substâncias obtidas a partir do acoplamento com a 2,7-dietinil-9 <i>H</i> -fluoren-9-oná.....	37

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>Sigla ou Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
dd	Duplo dopleto
DMF	Dimetilformamida
I.V.	Infravermelho
TEA	Trietilamina
s	Simpleto
m	Multipleto
d	Dupleto
$\delta$	Deslocamento químico
OLED&S	Diodos orgânicos emissores de luz

## **LISTA DE SÍMBOLOS**

( )	Seção de choque para absorção de dois fótons de frequência .
$\max$	Máxima seção de choque para absorção de dois fótons.
	Frequência da radiação incidente.
$N_{eff}$	Número efetivo de elétrons .
	Polarizabilidade
$\beta$	Primeira hiperpolarizabilidade

## SUMÁRIO

1- Introdução .....	14
1.1 O processo de absorção de dois fótons.....	14
1.2 Fluoreno.....	16
1.3Fluorenona.....	18
1.4 Reação de Sonogashira.....	20
2 Design de Moléculas Orgânicas.....	25
3.1 Procedimentos Gerais.....	34
3.2 Equipamentos utilizados.....	34
4.1 Síntese de derivados dissubstituídos da fluorenona .....	43
4.2 Síntese de derivados dissubstituídos do fluoreno.....	52
5 Seção de Choque para Absorção de Dois Fótons.....	54
5.1 Técnicas experimentais .....	54
5.2 A técnica de varredura Z .....	54
5.3 Técnica de Varredura Z: Montagem Experimental.....	55
5.4 Processo de absorção não linear.....	57
5.5 Processo de Absorção de Dois Fótons.....	57
5.6 Resultados Experimentais.....	58
7 Perspectivas .....	65
REFERÊNCIAS .....	66
ANEXO 2 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 2,7-bis-(feniletinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-one, a 75 MHz, em CDCl <sub>3</sub> .....	72
ANEXO 4 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 2,7-bis((4-metoxifenil)etinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-one, a 300 MHz, em CDCl <sub>3</sub> .....	74
ANEXO 5 -Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 2,7-bis((4-metoxifenil)etinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-one, a 75 MHz, em CDCl <sub>3</sub> .....	75
ANEXO 6 -Espectro de infravermelho I.V. da substância 2,7-bis((4-metoxifenil)etinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-one, a 75 MHz, em CDCl <sub>3</sub> .....	76
ANEXO 7- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 4,4'-(9-oxo-9 <i>H</i> -fluorene-2,7-dil)bis(etino-2,1-dil)dibazonitrila, a 300 MHz, em CDCl <sub>3</sub> .....	77
ANEXO 8- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 4,4'-(9-oxo-9 <i>H</i> -fluorene-2,7-dil)bis(etino-2,1-dil)dibazonitrila,a 75 MHz, em CDCl <sub>3</sub> .....	78
ANEXO 9- Espectro de infravermelho I.V. da substância 4,4'-(9-oxo-9 <i>H</i> -fluorene-2,7-dil)bis(etino-2,1-dil))dibazonitrila,a 75 MHz, em CDCl <sub>3</sub> .....	79

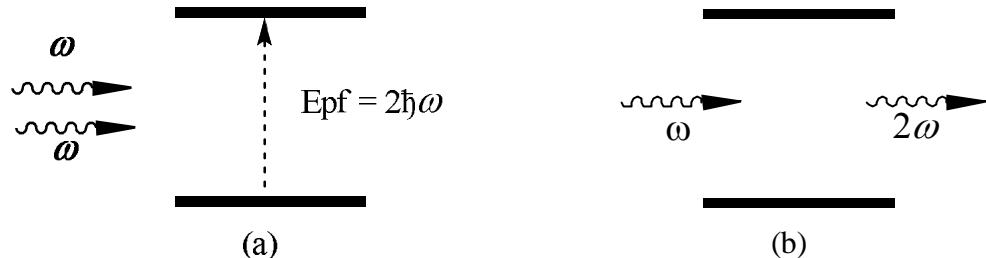
ANEXO 10-Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9H-fluoren-9-one., a 300 MHz, em $\text{CDCl}_3$ .....	80
ANEXO 11- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9H-fluoren-9-one., a 75 MHz, em $\text{CDCl}_3$ .....	81
.....	81
ANEXO 12- Espectro de infravermelho I.V. da substância 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9H-fluoren-9-one., a 75 MHz, em $\text{CDCl}_3$ .....	82
ANEXO 13- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 2,7-bis(benzo[ <i>b</i> ]tiofeno-5-il-etinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-oná ,a 300 MHz, em $\text{CDCl}_3$ .....	83
ANEXO14- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 2,7-bis(benzo[ <i>b</i> ]tiofeno-5-il-etinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-oná ,a 75MHz, em $\text{CDCl}_3$ .....	84
ANEXO15- Espectro de infravermelho I.V. da substância 2,7-bis(benzo[ <i>b</i> ]tiofeno-5-il-etinil)-9 <i>H</i> -fluoren-9-oná ,a 75MHz, em $\text{CDCl}_3$ .....	85
ANEXO 16- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da Fluorenona, a 300 MHz, em $\text{CDCl}_3$ .....	86
ANEXO 17- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da Fluorenona, a 75 MHz, em $\text{CDCl}_3$ .....	87

## 1- Introdução

O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo teórico de modelagem molecular com a finalidade de, a partir de técnicas de química quântica desenvolvidas por nosso grupo, projetar moléculas orgânicas com elevados valores de seção de choque para absorção de dois fôtons, sintetizá-las no laboratório e, finalmente, medir suas seções de choque experimentalmente com a finalidade de comprovação.

### 1.1 O processo de absorção de dois fôtons

Em 1931, Maria Göppert-Mayer durante seu doutorado publicou um artigo<sup>1</sup> no qual ela demonstrava teoricamente ser possível que a combinação de dois fôtons viesse a produzir uma excitação eletrônica de maior energia do que as de cada um dos dois fôtons considerados isoladamente (figura 1.1a).



Só 30 anos mais tarde, em 1961, um artigo relatou pela primeira vez um procedimento experimental onde foi observado um processo de absorção simultânea de dois fôtons em um cristal de  $\text{CaF}_2.\text{Eu}^{+2}$ . No mesmo ano, foi publicado um segundo artigo<sup>2</sup> relatando o primeiro experimento de geração de segundo harmônico óptico, a partir de um feixe incidente de frequência ( ) sobre o material, que gerou a partir daí um feixe de frequência  $2\omega$ , sem incorrer na absorção de luz (figura 1.1b). Com respeito ao campo elétrico de radiação incidente, tanto os processos de absorção de dois fôtons quanto os de geração de segundo harmônico óptico, são não-lineares. O processo de geração de segundo harmônico é de segunda ordem e depende do valor da primeira hiperpolarizabilidade  $\beta$  (-2 ; , ) da molécula. Já o processo da absorção de dois

fótons, ( ), é de terceira ordem,endo que os valores da sua seção de choque são expressos na unidade de Göppert-Mayer, GM, onde  $1\text{GM} = 10^{-50} \text{ cm}^4\text{s/fóton}$ .

Por outro lado, as propriedades de simetria dos processos de absorção de dois fótons e da geração de segundo harmônico são diferentes. Enquanto a absorção de dois fótons não possui restrições de simetria do material para ocorrer, a geração do segundo harmônico demanda materiais que não possuam simetria de inversão. Além disso, o processo de absorção de dois fótons possui regras de seleção diferentes das regras de seleção para absorção de um fóton. Para materiais que possuem simetria de inversão, o processo de absorção de um fóton ocorre apenas entre estados de paridades opostas ( $g \rightarrow u$ ). Já para ocorrer a absorção de dois fótons, é necessário que os dois estados possuam a mesma paridade ( $u \rightarrow u$  ou  $g \rightarrow g$ ). Portanto, diferentes estados excitados são acessíveis pela absorção, ou de um, ou de dois fótons.

A absorção de dois fótons por moléculas orgânicas possui diversas aplicações como, por exemplo: microscopia de fluorescência<sup>3,4</sup>, armazenamento óptico de dados<sup>5,6</sup> e microfabricação em três dimensões<sup>7</sup>. Estudos mais recentes mostraram outra aplicação do processo de absorção de dois fótons em moléculas orgânicas: o desenvolvimento de sensores nanoscópicos de metais<sup>8,9</sup>, de pH<sup>10</sup> ou de ânions fluoretos<sup>11</sup> para utilidade em meio biológico. Estas diversas aplicações utilizam a dependência da probabilidade de absorção de dois fótons com o quadrado da intensidade do laser incidente, resultando em uma bem definida resolução espacial. Além disso, fótons de comprimentos de onda maior, por não serem tão facilmente absorvidos, tendem a penetrar mais profundamente nos materiais fazendo com que o processo de dois fótons possa acontecer em diferentes níveis de profundidade, como na escrita em camadas de CDs ópticos.

Moléculas dipolares do tipo doador-aceitador, *DóA*, constituem uma classe que apresenta fenômenos ópticos não-lineares de segunda ordem muito importantes, como a hiperpolarizabilidade  $\beta$ . Para maximizar o efeito da absorção de dois fótons com altas seções de choque, é preferível utilizar moléculas que apresentam arranjos quadrupolares lineares simétricos do tipo *AóDóA* e *DóAóD* cuja excitação induz transferência de carga do centro da molécula para as extremidades, no caso A-D-A ou das extremidades para o centro, no caso *DóAóD*.

M.G. Kuzyk<sup>12</sup> derivou uma equação que permite calcular o valor máximo teórico que a seção de choque para absorção de dois fótons poderia atingir para uma molécula

para a qual são conhecidas as energias de excitação para os dois primeiros estados excitados ( $E_1f$  e  $E_2f$ ) e o seu número efetivo de elétrons na molécula ( $N_{eff}$ ). Esse seria o limite máximo fundamental que ( ) poderia alcançar. Através de seu modelo, observou-se experimentalmente que os valores efetivamente medidos para as seções de choque para absorção de dois fótons, ( ), são pelo menos duas ordens de grandeza menores do que estes limites. Ou seja, há grandes possibilidades de se encontrar novas moléculas com valores ainda mais elevados para a seção de choque, ( ).

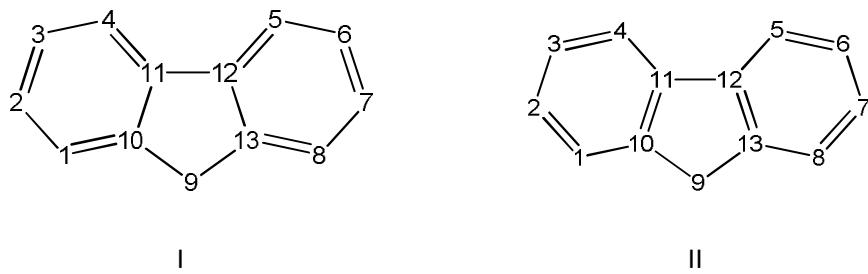
Recentemente, H. Fujita e colaboradores<sup>13, 14</sup> demonstraram e propuseram que se fossem introduzidos defeitos positivamente carregados na estrutura de uma molécula, esta aumentaria significativamente sua seção de choque para absorção de dois fótons. Eles atribuíram este efeito ao momento de dipolo de transição entre o estado fundamental e o excitado permitido da molécula e à diminuição da energia de transição. Com base nesta interpretação, eles planejaram e aplicaram este método de design para a obtenção de compostos mais realistas, ou seja, para moléculas que pudessem ser de fato sintetizadas. No entanto, R. Kishi e colaboradores atribuíram este efeito ao momento de dipolo de transição entre os estados de absorção de um e dois fótons<sup>15, 16</sup>. O aumento da seção de choque causado pelo defeito positivamente carregado é indiferente à sua origem, trata-se de um procedimento experimental realmente comprovado por J. Kawamata e colaboradores<sup>17</sup>. Estudos realizados por vários pesquisadores ao longo dos anos, geralmente têm focado em moléculas neutras com altos valores de ( ).

## 1.2 Fluoreno

A molécula do fluoreno,  $C_{13}H_{10}$ , foi descoberta em 1867. Quando Marcellin Berthelot durante suas pesquisas conseguiu isolar uma substância nova a partir do fracionamento de óleo cru de antraceno, a uma temperatura entre 300 e 310°C, ele observou que essa nova substância apresentou uma emissão fluorescente bem mais evidente e pronunciada do que a do antraceno. A esta substância, ele lhe deu o nome de fluoreno.

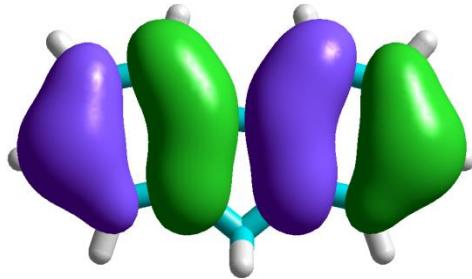
O fluoreno é um hidrocarboneto policíclico aromático, que, em contraste com o bifenil, apresenta planaridade devido à presença do carbono 9,  $sp^3$ , entre as duas fenilas,

tal como apresentado na figura 1. Há duas estruturas de ressonância principais para o fluoreno como mostrado na figura 1 abaixo. Entretanto, estas não são exatamente equivalentes, havendo um predomínio da estrutura I, uma vez que as distâncias entre os carbonos 1-2, 3-4, 5-6, 7-8, 10-11 e 12-13 são ligeiramente maiores do que as distâncias 2-3, 4-11, 10-1, 12-5, 6-7 e 8-13. De fato, cálculos químico-quânticos pelo modelo RM1<sup>18</sup> indicam que a distância entre os átomos 10-11 e 12-13 são iguais a 1,410 Å enquanto as distâncias 1-10 e 8-13 têm valor 1,376 Å. Tais fatos são corroborados por cristalografia de raios-X quando, estas distâncias são 1,397 Å e 1,386 Å, respectivamente. Para enfatizar esta pequena característica, nesta dissertação, representaremos sempre os fluorenos pela estrutura de ressonância I. Como fluorenos substituídos podem apresentar dificuldade na dissolução em solventes orgânicos, tem sido comum substituir os átomos de hidrogênio de seu carbono 9 por grupos alquílicos de cadeia longa, o que, inclusive dificulta ataques oxidativos à molécula<sup>19,20</sup>.



**Figura 1** - Principais estruturas de ressonância do fluoreno

Devido à não homogeneidade da ressonância no fluoreno, evidenciada pela variação nas distâncias dentro dos anéis de seis membros acima comentadas, somente nas posições 2 e 7 da molécula de fluoreno é que é possível ocorrer reações de substituição eletrofílica aromática e por isso derivados do fluoreno sempre apresentam substituintes nestas posições. Cálculos químico-quânticos pelo modelo RM1 refletem este fato, pois o orbital HOMO do fluoreno apresenta densidades significativas apenas nestas posições, 2 e 7, como mostra a figura 2.

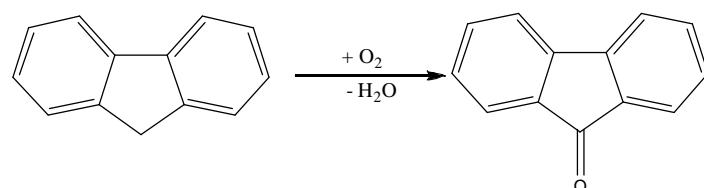


**Figura 2-** Contornos bidimensionais do orbital mais alto ocupado, HOMO, da molécula de fluoreno tal como calculados pelo modelo RM1. As posições 2 e 7 apresentam as maiores densidades eletrônicas e são, portanto, os únicos sítios da molécula suscetíveis de ataques eletrofílicos aromáticos

O fluoreno e seus derivados têm sido muito utilizados por apresentarem altos valores para a seção de choque para absorção de dois fótons. Devido à facilidade de substituições nas posições 2 e 7 por grupamentos idênticos, tanto a sua densidade eletrônica, como a de seus derivados é naturalmente quadrupolar.

### 1.3Fluorenona

A oxidação do carbono 9, correspondente à ponte metilênica, gerando uma carbonila, produz um novo composto: a fluorenona (figura 2). Da mesma forma que o fluoreno, a estrutura de ressonância ligeiramente mais preponderante na fluorenona é a que é apresentada na figura 2. Novamente, substituições eletrofílicas aromáticas somente ocorrem nas posições 2 e 7.

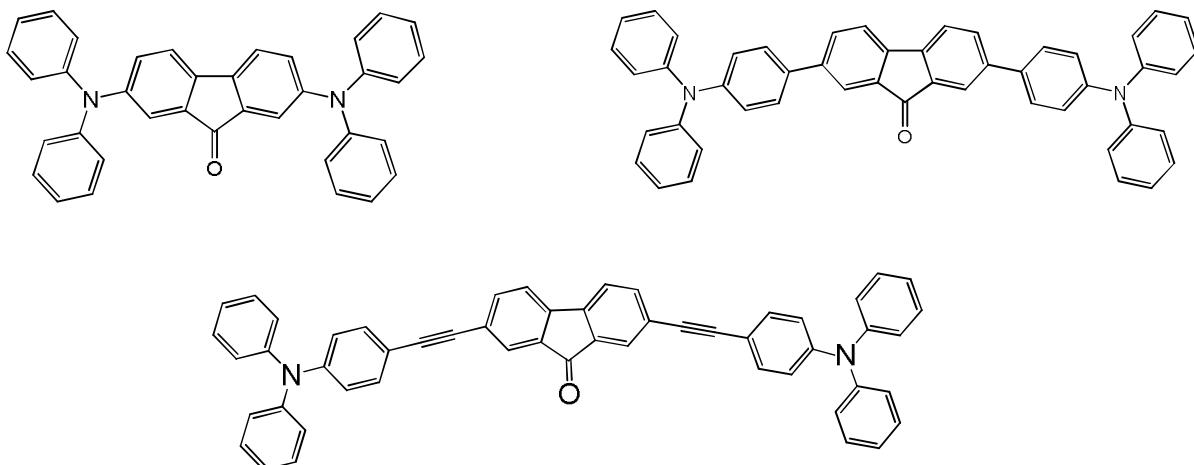


**Figura 3 ó** Reação de formação da fluorenona a partir da oxidação do fluoreno.

Derivados da fluorenona com substituintes idênticos nas posições 2 e 7 tiveram suas seções de choque para absorção de dois fótons medidas. Embora estas seções de choque sejam menores do que as dos derivados do fluoreno, o fluoreno apresenta uma

maior citotoxicidade, o que limita bastante suas aplicações em meios biológicos *in vivo*. Para contornar esta dificuldade, derivados da fluorenona são então utilizados apesar de os mesmos apresentarem seções de choque inferiores quando comparadas às dos derivados do fluoreno.

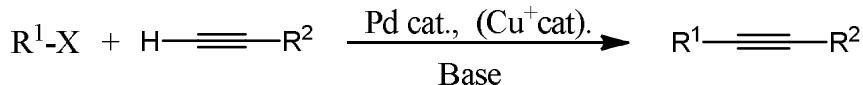
Sondas moleculares com propriedades fluorescentes foram desenvolvidas para delimitar seletivamente organelas ou indicar componentes celulares específicos ou o estado das células, incluindo pH, ácidos nucleicos, óxido nítrico, íons metálicos e células diferenciadas<sup>21</sup>. Mesmo assim, outros componentes celulares ainda precisam ser estudados por sondas moleculares. A busca por reagentes específicos que possam marcar os diferentes componentes celulares é crescente. Os lisossomos e as mitocôndrias são duas organelas que desempenham um importante papel no armazenamento e quebra de proteínas e lipídios e na respiração celular, respectivamente. Existem várias técnicas para estudar essas organelas<sup>22, 23</sup>, entre as diversas técnicas convencionais, ganha destaque a microscopia de fluorescência de dois fôtons, uma técnica não invasiva para o estudo de células vivas. O artigo "Design and synthesis of fluorenone-based dyes: two-photon excited fluorescent probes for imaging of lysosomes and mitochondria in living cells", descreve bem o estudo da técnica de absorção de dois fôtons para células vivas. Neste artigo foram usadas sondas derivadas de fluorenona direcionadas para investigar as organelas citoplasmáticas, o lisossomo e a mitocôndria. Foram sintetizadas moléculas, nas quais foram introduzidas diferentes porções de difenilamina no núcleo da fluorenona. Estas moléculas apresentaram baixa citotoxicidade, se mostraram biologicamente compatíveis, com bons rendimentos quânticos de fluorescência e bons valores para absorção de dois fôtons. Este artigo divulga, portanto, uma classe de corantes orgânicos como sondas específicas para os lisossomos e mitocôndrias com grande aplicabilidade biológica<sup>24</sup>. Estas moléculas estão apresentadas na figura 4.



**Figura 4** - Exemplos de fluorenonas atualmente estudadas para absorção de dois fótons<sup>25</sup>. Essas três são moléculas simétricas quadrupolares.

#### 1.4 Reação de Sonogashira

A reação de acoplamento de um haleto de arila ou vinila com acetilenos terminais, catalisada por complexos de paládio e sais de cobre (I), é um importante método e ferramenta sintética na formação de ligações carbono ó carbono para a formação de compostos acetilênicos dissubstituídos<sup>26</sup>.



$\text{R}^1$  = aril, vinil

$\text{R}^2$  = aril, vinil, alquil,  $\text{SiR}_3$

X = Cl, Br, OTf

Esquema 1: A reação de Sonogashira

Esta reação acontece em condições amenas, sendo possível de ocorrer para uma grande variedade de grupos funcionais, com a vantagem de prescindir de uma preparação anterior do acetileto para viabilizar a formação da ligação carbono- carbono. A variabilidade desta reação na formação de sistemas altamente conjugados fez com que o método Sonogashira fosse amplamente utilizado em síntese orgânica em geral e, pelo uso de produtos naturais como precursores, na síntese de produtos farmacêuticos e

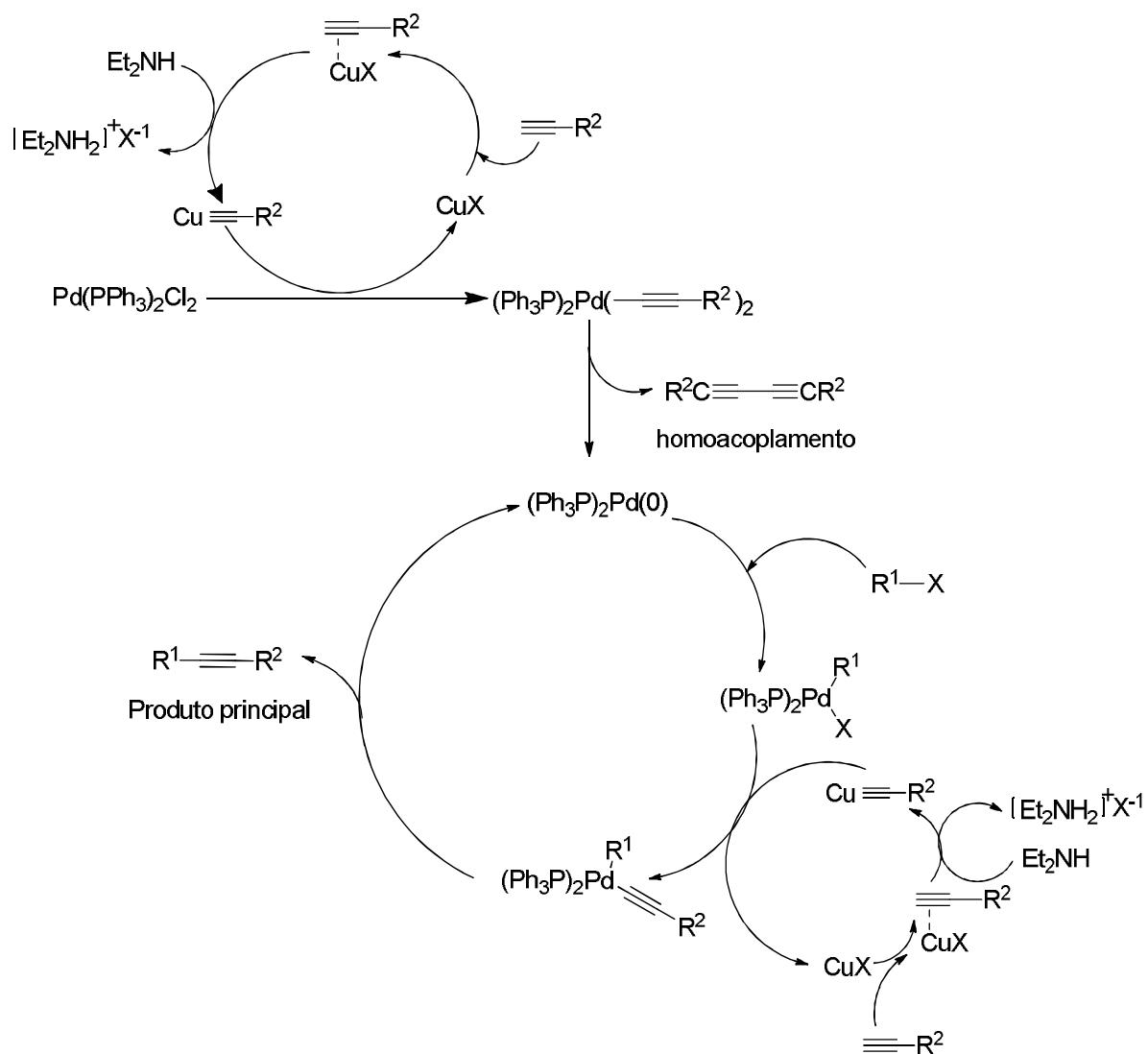
na subsequente confecção de materiais para fins variados. Dois estudos anteriores ao artigo de Sonogashira, relatando reações semelhantes, foram propostos de forma independente por Heck<sup>27</sup> e Cassar<sup>28</sup> no ano de 1975. O método de Heck foi baseado na reação de Mizoroki-Heck, um procedimento para ou a arilação catalisada por paládio ou a alquenilação de alcenos. Este acoplamento consiste em utilizar um complexo de paládio-fosfano como catalisador, trietilamina como base e piperidina como solvente. O de Cassar utilizou-se de paládio-fosfano como catalisador, DMF como solvente e metóxido de sódio como base. Ambos os procedimentos foram submetidos à temperatura de até 100°C.

Sonogashira e Hagira relataram no mesmo ano que a adição de iodeto de cobre (I) acelera consideravelmente a reação, permitindo que a mesma proceda à temperatura ambiente<sup>29</sup>. Porém, a reação de acoplamento entre acetileto de cobre e halogenetos de vinila ou fenila já é conhecida (Reação de Stephen-Castro)<sup>30</sup>. A reação de Sonogashira geralmente utiliza sais de cobre (I), que se mostrou um co-catalisador eficiente para a reação ocorrer em temperatura ambiente, tendo como catalisador um complexo de paládio  $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ , o qual é normalmente mais utilizado, por ser estável e solúvel. No entanto, existem outros complexos que podem ser utilizados na reação de Sonogashira, como catalisadores, a exemplo de  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(OAc)_2PPh_3$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd(PhCN)_2Cl_2$ . Já a adição de sais de cobre na reação de acoplamento cruzado, geralmente favorece a formação de produtos homoacoplados do alcino terminal, além do produto principal. No entanto, a baixa quantidade de iodeto de cobre e a adição lenta do alcino à reação, diminuem consideravelmente o homoacoplamento. Já existem trabalhos sendo desenvolvidos nos quais sais de cobre não estão mais sendo utilizados, contribuindo assim para uma baixa taxa de homoacoplamento.

## Mecanismo

O mecanismo da reação não é claramente compreendido, pois o mesmo ainda possui pontos obscuros. O ciclo catalítico da reação envolve três etapas: adição oxidativa, transmetalation e eliminação redutiva<sup>31</sup>. Vários precursores catalíticos são empregados na reação de Sonogashira, sendo o mais comumente utilizado, o complexo  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ . Outros complexos de Paládio bastante utilizados são  $Pd(OAc)_2$  e o  $Pd(PPh_3)_4$ , sendo que este último é empregado como fonte de paládio (0). Se o precursor catalítico utilizado for o  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , este atuará como fonte de paládio (II) e deverá

ser reduzido a paládio (0) para que se inicie o ciclo catalítico<sup>32</sup>. O ciclo catalítico da reação de Sonogashira pode ser demonstrado no esquema 2. O acetileto formado no meio reacional, a partir de um alcino terminal, coordena-se com o complexo de paládio (II),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , na presença do iodeto de cobre (I) e uma base (geralmente uma amina secundária ou terciária), onde ocorre a formação do complexo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{C CR}^2)_2$ . Na etapa de eliminação redutiva, o  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{C CR}^2)_2$  é então reduzido a paládio (0),  $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$ , que é o constituinte ativo no ciclo catalítico. Nesta etapa, forma-se também um produto de homoacoplamento entre alcinos: um diino do tipo  $\text{R}^2\text{C CC CR}^2$ . Na presença de um haleto arílico ou vinílico, o paládio (0) sofre uma adição oxidativa sendo convertido a  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{R}^1\text{X}$ , um complexo intermediário de paládio (II). No processo de transmetalização o intermediário de paládio (II) perde um íon haleto ( $\text{X}^-$ ) o qual se coordena com um acetileto do meio reacional para gerar o intermediário de paládio (II)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{R}^1(\text{C CR}^2)$ . Na última etapa do ciclo catalítico, a eliminação redutiva, tem-se a formação do produto principal ( $\text{R}^1\text{C CR}^2$ ), regenerando o complexo de paládio (0),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ , dando início a um novo ciclo catalítico<sup>33</sup>.



Esquema 2: Mecanismo geral da reação de Sonogashira

O ciclo catalítico do cobre ainda é de difícil entendimento. O que deve ocorrer provavelmente é que a base deve abstrair um próton do alcino, formando o acetileto de cobre ( $\text{R}^2\text{C}\text{CCu}$ ) na presença do iodeto de cobre ( $\text{I}$ ). Normalmente, as aminas utilizadas no ciclo não são bases tão fortes que consigam desprotonar o alcino, formando assim o ânion acetileto. Possivelmente um complexo -alcino-cobre deve ser formado no ciclo, tornando o próton do alcino mais ácido, sendo assim mais facilmente removido. Essa formação *in situ* nunca foi comprovada, apesar de alguns estudos evidenciarem-na indiretamente.

## OBJETIVO

Neste trabalho buscamos realizar uma análise combinatória de possíveis derivados do fluoreno e fluorenona que pudessem apresentar altos valores da seção de choque para absorção de dois fótons calculada pela metodologia semiempírica teórica desenvolvida em nossos laboratórios<sup>34</sup>, ao mesmo tempo em que apresentassem viabilidade de síntese.

## 2 Design de Moléculas Orgânicas

Tendo em vista o interesse recente nas propriedades ópticas não-lineares de derivados da fluorenona<sup>35,36</sup>, especialmente devido ao relato de que algumas são pouco citotóxicas<sup>37</sup>, buscou-se efetuar o design estrutural de fluorenos e fluorenonas com o objetivo de comparar seus valores de seção de choque para absorção de dois fótons, buscando protótipos moleculares para ambos os tipos de chassis molecular.

Os fluorenos são compostos orgânicos, constituídos por dois anéis benzênicos fundidos de forma simétrica a um anel de cinco membros que funciona como uma ponte. Este arranjo lhes confere propriedades de fluorescência com bons rendimentos quânticos<sup>38</sup>, além de boa estabilidade fotoquímica e térmica. Porém, há relatos de que derivados de fluorenos apresentam citotoxicidade<sup>39</sup>. Para contornar esta dificuldade, recentemente surgiram estudos relativos a derivados da fluorenona, que difere do fluoreno pela presença de uma carbonila em seu anel de 5 membros Fig. 1. Derivados da fluorenona tendem a apresentar valores para a seção de choque para absorção de dois fótons menores do que os de derivados do fluoreno. Apesar disso, seu estudo é justificado pelo potencial de sua aplicação a meios biológicos.

Em decorrência, resolveu-se nesta dissertação realizar um design estrutural teórico com vistas a comparar as propriedades de absorção de dois fótons de derivados do fluoreno com as de derivados de fluorenonas, no intuito de chegar a propostas de novos compostos protótipos com possibilidades de aprimoramento molecular com vistas a eventuais aplicações práticas.

Para efetuar este design estrutural teórico, utilizou-se a metodologia desenvolvida por Moura e Simas<sup>40</sup>, implementada em software específico escrito pelos autores. Como visto na introdução, esta metodologia utiliza equações de soma sobre estados para calcular, tanto o comprimento de onda de absorção máxima de dois fótons, quanto os valores das seções de choque para absorção de dois fótons em função da frequência do laser incidente,  $\lambda$ . No cálculo da seção de choque para absorção de dois fótons,  $\sigma$ , foram incluídos nos somatórios das equações, os cem estados

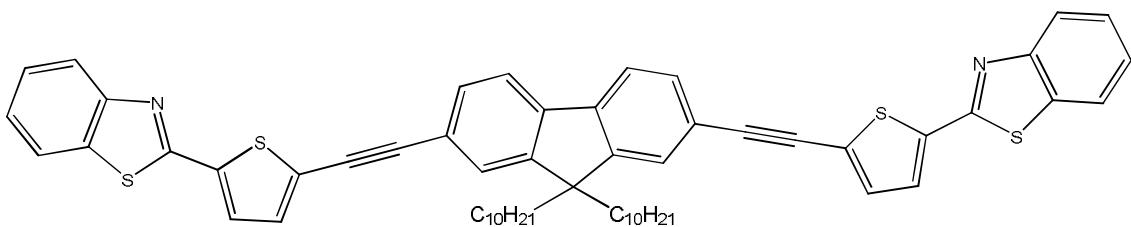
excitados de energia mais baixa. Embora os valores calculados das seções de choque por esta metodologia sejam bem diferentes dos obtidos experimentalmente, Moura e Simas mostraram que a mesma é capaz de ordenar uma série de compostos em termos de suas seções de choque, o que é perfeitamente suficiente para se efetuar um design teórico. De fato, se o cálculo indica que um composto apresenta um maior valor para a seção de choque teórica do que outro. Então, ao se realizar o experimento, muito provavelmente este composto apresentará de fato uma seção de choque experimental maior do que a do outro. Além disso, a metodologia ainda é capaz de prever os comprimentos de onda de absorção máxima de um fóton e de dois fótons. Isto é importante porque o comprimento de onda correspondente à máxima absorção de um fóton deve estar distante do comprimento de onda para absorção de dois fótons, para que o fenômeno de absorção de um fóton, normalmente mais intenso, não prevaleça, obscurecendo o fenômeno da absorção de dois fótons. Esta diferença entre os comprimentos de onda de absorção de um e de dois fótons, é denominado fator de dissintonia, expressa em unidades de energia,  $\Delta E$ . Uma molécula promissora é, portanto aquela que apresenta um alto valor de seção de choque e, simultaneamente, um alto valor para o fator de dissintonia. Em trabalho anterior, Moura e Simas<sup>41</sup> demonstraram o valor desta metodologia teórica para polienos conjugados, mostrando que a mesma é capaz de ordenar corretamente as moléculas em termos da seção de choque para absorção de dois fótons.

Conforme anteriormente mencionado, as arquiteturas mais comumente utilizadas para absorção de dois fótons são as que apresentam quadrupolos lineares simétricos (*D-AoD*) ou (*AoDoA*), cuja probabilidade de absorção de um fóton é mais reduzida, aumentando assim a probabilidade da absorção de dois fótons. Restringimos nossa escolha de moléculas orgânicas para absorção de dois fótons, nesta dissertação, àquelas dos tipos (*DóAoD*) e (*A-D-A*). Nestas, quando ocorre excitação, o sentido de transferência de carga ocorre ou das extremidades da molécula para seu centro ou vice-versa<sup>42</sup>. De fato, os derivados de fluorenos e fluorenonas estudados, caracterizam-se também pela ausência de dipolo significativo na direção da fusão dos anéis.

Anteriormente, Moura e Simas<sup>43</sup> realizaram um estudo sistemático de derivados do fluoreno substituídos de forma simétrica nas posições 2 e 7, tendo calculado 161 moléculas diferentes contendo, como substituintes, grupos fenilas meta e para substituídos, heterociclos de cinco e seis membros, e benzo derivados de heterociclos de

cinco membros. Os resultados de Moura e Simas<sup>44</sup> indicaram que as seções de choque para absorção de dois fótons podem ser amplificadas por substituintes na posição para dos grupos fenila ligados diretamente ao fluoreno. Além disso, benzo derivados de heterociclos de cinco membros demonstraram um maior potencial de amplificação, como, por exemplo, o benzo[b]tiofeno.

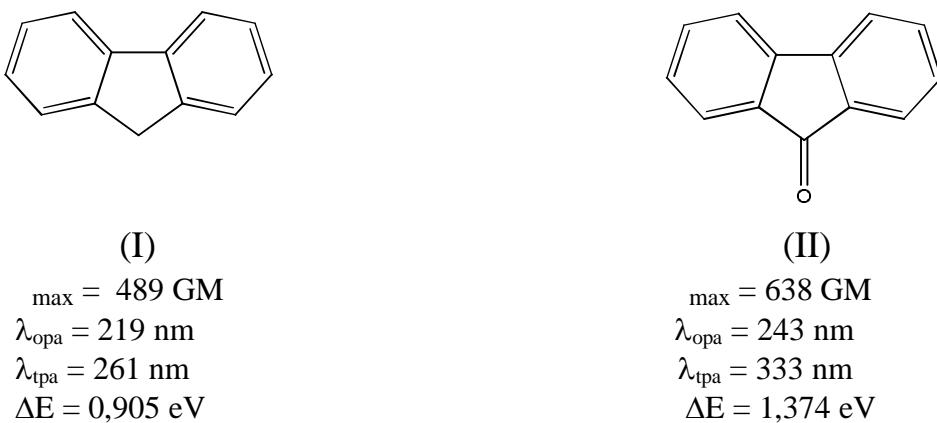
Entretanto, trabalhos mais recentes reportaram substituintes com triplas ligações ligadas diretamente ao fluoreno como tendo valores bastante elevados de seção de choque para absorção de dois fótons<sup>45, 46</sup>. Como exemplo de molécula utilizada, veja a figura 3.



**Figura 5** - Molécula com alto valor de seção de choque para absorção de dois fótons descrita por Bellfield<sup>47</sup>.

Em seu trabalho, Moura e Simas<sup>48</sup> não tinham ainda se dado conta da necessidade de explorar o efeito de grupos separadores entre as posições 2 e 7 do fluoreno e os substituintes. Ao detectar na literatura a presença de triplas ligações como separadores, resolveu-se verificar nesta dissertação a importância dos mesmos utilizando o software específico que ambos escreveram para esse fim. Mais especificamente, resolveu-se avaliar o efeito de triplas como grupos separadores.

Para iniciar o design dos compostos, estudaram-se as seguintes moléculas que corresponderão aos chassis moleculares das que serão em seguida projetadas e sintetizadas: fluoreno e fluorenona, Fig. 6.



**Figura 6:** Estruturas moleculares do fluoreno (I) e fluorenona (II), com suas propriedades fotofísicas calculadas: a seção de choque máxima para absorção de dois fótons,  $\sigma_{\max}$ , o comprimento de onda onde ocorre a máxima absorção de um fóton,  $\lambda_{\text{opa}}$ , o comprimento de onda onde ocorre a máxima absorção de dois fótons,  $\lambda_{\text{tpa}}$ , e a diferença de energia da radiação eletromagnética entre estas duas absorções máximas,  $\Delta E$ .

Considerando apenas estas duas moléculas, pode-se ver que a fluorenona apresenta tanto uma maior seção de choque máxima para absorção de dois fótons calculada,  $\sigma_{\max}$ , quanto uma bem maior diferença de energia  $\Delta E$  entre os dois picos de absorção, de um e dois fótons. Em princípio, isto tenderia a indicar um melhor potencial para a fluorenona.

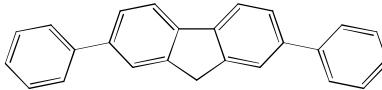
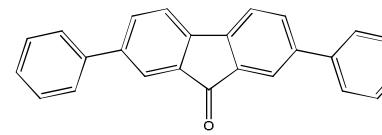
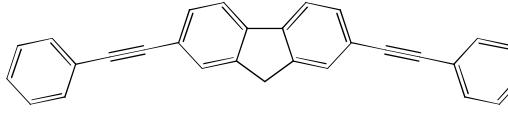
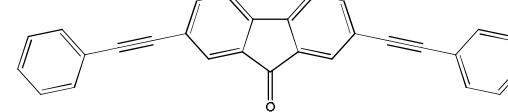
Continuando este design teórico, substituiu-se os hidrogênios nas posições 2 e 7 por substituintes fenila. A Tabela 2, abaixo, apresenta resultados para o 2,7-difenil fluoreno (III) e para a 2,7-difenil fluorenona (IV). Em ambos os casos, observou-se uma amplificação das seções de choque máximas quando comparadas às correspondentes do fluoreno e fluorenona.

A partir daí investigou-se o efeito da tripla ligação como separador entre os grupos fenila e fluoreno ou fluorenona, calculando-se as propriedades fotofísicas para a 2,7-bis(feniletinil)-9H-fluoreno (V) e para a 2,7-bis(feniletinil)-9H-florenona (VI). Ocorreu uma inversão, com o derivado do fluoreno apresentando desta vez  $\sigma_{\max}$  maior que o da fluorenona. A intensificação pela adição da tripla como ponte foi bastante significativa, aumentando  $\sigma_{\max}$  em cerca de 300% para o composto (V), corroborando o resultado experimental obtido por Belfield<sup>49</sup>. Sem dúvida, 5000GM calculados já é um valor bem razoável para  $\sigma_{\max}$ .

De qualquer forma, o interesse é projetar derivados do fluoreno e fluorenona com  $\lambda_{\text{max}}$  ainda maiores. Porém, em nosso laboratório, havia a disponibilidade de reagentes e o domínio da técnica sintética para acoplar os seguintes grupos aos derivados do fluoreno e fluorenona: benzonitrila, benzometoxila, tiofeno e benzotiofeno. Neste sentido, calculou-se os vários derivados possíveis do fluoreno e da fluorenona com estes substituintes, com e sem a tripla ligação servindo de ponte.

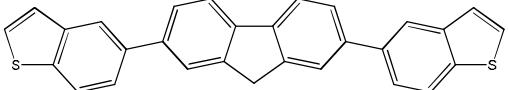
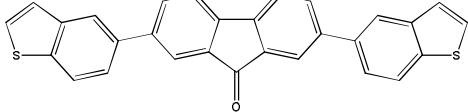
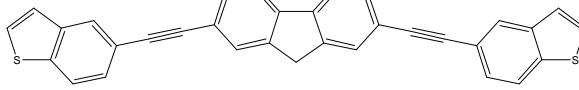
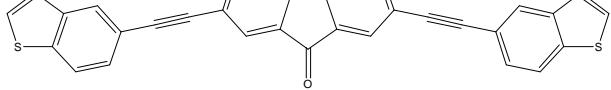
Conforme pode ser detectado da tabela 1, os derivados do fluoreno sem a tripla ligação como ponte apresentaram uma média de  $\lambda_{\text{max}} = 1724$  GM e os da fluorenona  $\lambda_{\text{max}} = 1748$  GM, sem maiores diferenças entre os diversos substituintes.

**Tabela 1: derivados possíveis do fluoreno e da fluorenona com substituintes, com e sem a tripla ligação.**

(III)	2,7-difenil fluoreno 	$\lambda_{\text{max}} = 1337$ GM $\lambda_{\text{opa}} = 322$ nm $\lambda_{\text{tpa}} = 451$ nm $\Delta E = 1,098$ eV
(IV)	2,7-difenil fluorenona 	$\lambda_{\text{max}} = 1979$ GM $\lambda_{\text{opa}} = 262$ nm $\lambda_{\text{tpa}} = 361$ nm $\Delta E = 1,299$ eV
(V)	2,7-bis(feniletinil)-9H-fluoreno 	$\lambda_{\text{max}} = 5288$ GM $\lambda_{\text{opa}} = 361$ nm $\lambda_{\text{tpa}} = 484$ nm $\Delta E = 0,867$ eV:
(VI)		$\lambda_{\text{max}} = 3626$ GM $\lambda_{\text{opa}} = 388$ nm $\lambda_{\text{tpa}} = 508$ nm $\Delta E = 0,751$ eV

(VII)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 1190 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 328 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 465 \text{ nm}$ $\Delta E = 1,117 \text{ eV}$
(VIII)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 2030 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 274 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 361 \text{ nm}$ $\Delta E = 1,090 \text{ eV}$
(IX)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 6453 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 368 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 491 \text{ nm}$ $\Delta E = 0,842 \text{ eV}$
(X)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 4422 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 389 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 502 \text{ nm}$ $\Delta E = 0,714 \text{ eV}$
(XI)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 1514 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 329 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 471 \text{ nm}$ $\Delta E = 1,140 \text{ eV}$
(XII)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 1726 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 276 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 368 \text{ nm}$ $\Delta E = 1,123 \text{ eV}$
(XIII)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 6311 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 369 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 493 \text{ nm}$ $\Delta E = 0,844 \text{ eV}$
(XIV)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 3282 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 396 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 526 \text{ nm}$ $\Delta E = 0,778 \text{ eV}$

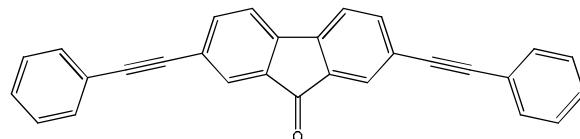
(XV)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 1682 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 352 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 499 \text{ nm}$ $\Delta E = 1,037 \text{ eV}$
(XVI)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 1148 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 380 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 523 \text{ nm}$ $\Delta E = 0,896 \text{ eV}$
(XVII)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 7082 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 387 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 507 \text{ nm}$ $\Delta E = 0,763 \text{ eV}$
(XVIII)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 3653 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 404 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 520 \text{ nm}$ $\Delta E = 0,681 \text{ eV}$
(XIX)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 2799 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 355 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 502 \text{ nm}$ $\Delta E = 1,020 \text{ eV}$
(XX)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 1473 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 380 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 528 \text{ nm}$ $\Delta E = 0,913 \text{ eV}$
(XXI)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 10101 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 389 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 511 \text{ nm}$ $\Delta E = 0,759 \text{ eV}$
(XXII)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 6067 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 406 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 527 \text{ nm}$ $\Delta E = 0,705 \text{ eV}$

(XXIII)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 1437 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 324 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 458 \text{ nm}$ $\Delta E = 1,117 \text{ eV}$
(XXIV)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 2363 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 264 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 363 \text{ nm}$ $\Delta E = 1,286 \text{ eV}$
(XXV)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 6040 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 364 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 486 \text{ nm}$ $\Delta E = 0,856$
(XXVI)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 4270 \text{ GM}$ $\lambda_{\text{opa}} = 390 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{tpa}} = 510 \text{ nm}$ $\Delta E = 0,747 \text{ eV}$

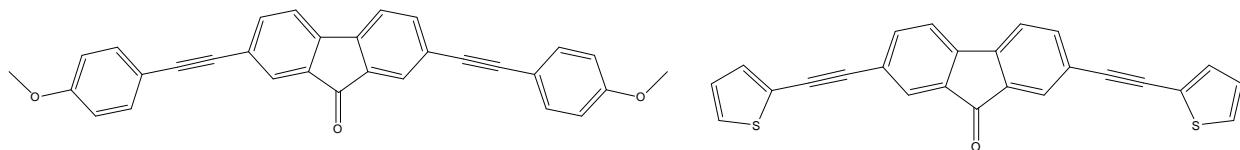
Entretanto quando se colocou a tripla ligação como ponte, a mesma provocou novamente um forte efeito de amplificação da seção de choque para absorção de dois fótons. De fato, os derivados do fluoreno com a tripla ligação como ponte apresentaram uma média de  $\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 7197 \text{ GM}$  e os da fluorenona  $\lambda_{\text{max}}^{\text{GM}} = 4339 \text{ GM}$ . Desta vez se pode notar que as seções de choque dos derivados do fluoreno foram 66% maiores do que as dos derivados da fluorenona. De qualquer forma, como já foi dito anteriormente, é importante estudar derivados da fluorenona por serem menos citotóxicos do que os derivados do fluoreno e assim poderem vir a ser aplicados em meios biológicos.

Os derivados com substituintes tiofenos e benzotiofeno apresentaram maiores seções de choque do que os com os substituintes benzonitrila e benzometoxila. Além disso, os derivados com substituinte benzotiofeno, foram melhores quando a substituição deste ocorreu em sua posição 2 (no anel de cinco membros, próxima ao enxofre) e não em sua posição 6 (no anel de 6 membros).

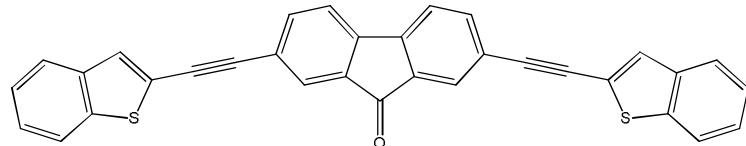
Com base nestes resultados, decidiu-se por sintetizar apenas os compostos projetados abaixo com a tripla ligação como ponte e com os substituintes: 4-benzonitrila, 4-metoxibenzeno, 2-tiofeno e 2-benzotiofeno.



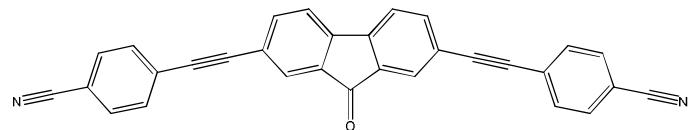
2,7-bis(fenyletinil)-9*H*-fluoren-9-onal



2,7-bis((4-methoxifenil)etinil)-9*H*-fluoren-9-onal. 2,7-bis(tiofen-2-etinill)-9*H*-fluoren-9-onal.



2,7-bis(benzo[b]tiofen-2-etinil)-9*H*-fluoren-9-onal.



4,4'-(9-oxo-9*H*-fluorenona-2,7-diil)bis(etine-2,1-diil)dibazonitrila.

### **3 Metodologia das Substâncias Orgânicas**

#### **3.1 Procedimentos Gerais**

Os solventes e reagentes utilizados foram obtidos através dos fornecedores Sigma-Aldrich, Fluka, Merck e Vetec. A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando-se placas de sílica pré-fabricadas em suporte de alumínio. Para a revelação das placas utilizou-se lâmpada ultravioleta nos comprimentos de onda 265 e 366 nm. Para a cromatografia em coluna foi utilizada sílica-gel 60 (70-230 mesh) da marca Macherey-Nagel (Alemanha). Placa preparativa foi utilizada sílica-gel GF<sub>254</sub>.

#### **3.2 Equipamentos utilizados**

Para determinação dos pontos de fusão foi utilizado o aparelho modelo Electro-Thermal e não são corrigidos. Para a obtenção dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foi utilizado o instrumento Varian modelo NMR System 400 MHz ou o instrumento Varian modelo NMR System 300 MHz, tendo como solvente ou clorofórmio deuterado ou dimetilsulfóxido deuterado.

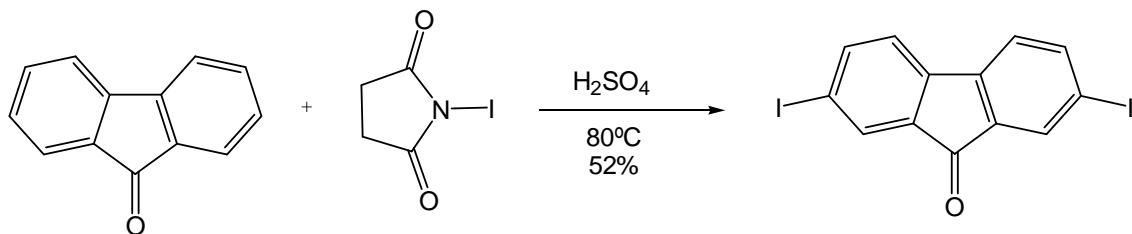
Para a obtenção dos espectros de massa foi utilizado o instrumento LCMS ó IT ó TOF- Shimadzu.

Os espectros de infravermelho foram obtidos através do espectrofotômetro da marca Brucker, modelo IFS66 FT-IR, em pastilhas de KBr.

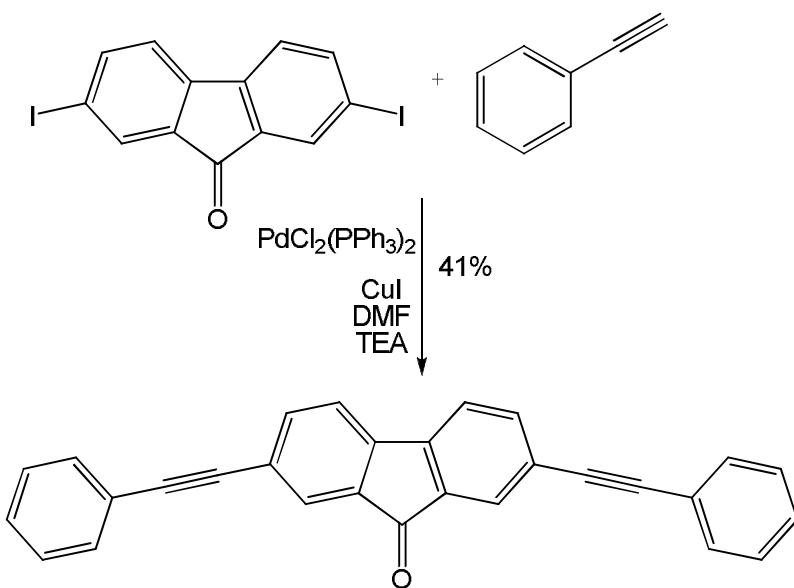
O analisador elementar (CHNS-O), da marca CE instruments, modelo EA 1110, foi utilizado para obter os percentuais da análise elementar.

#### **Síntese da 2,7-di-iodo-9H-fluoren-9-oná**

O composto 2,7-di-iodo-9H-fluoren-9-ona foi sintetizado de acordo com o procedimento experimental já existente na literatura<sup>50</sup>. Os demais reagentes não descritos foram obtidos através de fontes comerciais.



### Síntese da substância 2,7-bis-(feniletinil)-9H-fluoren-9-ona.



Em um frasco do tipo Schlenk, com capacidade para 50 mL, sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 0,1 g (0,23 mmol, 1,0 eq) da 2,7-di-iodo-9H-fluoren-9-ona, 8 mg (0,011 mmol, 0,05 eq) de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , 4,4 mg (0,023 mmol, 0,1 eq) de CuI, em uma mistura de 2:1 v/v, de trietilamina: DMF secos e degasados em atmosfera de argônio. Em seguida foi adicionado, gota a gota, 0,06 mL (0,5 mmol, 2,5 eq) do fenilacetíleno. A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Ao término da reação foi adicionado ácido clorídrico concentrado até pH ácido e, em seguida, a mistura foi vertida em um bêquer contendo água com gelo. O precipitado foi filtrado a vácuo e redissolvido em acetato de etila. A esta solução foi adicionado sulfato de sódio

anidro e a mistura filtrada a vácuo sob celite em um funil de vidro sinterizado. O solvente foi rotaevaporado e o resíduo submetido à cromatografia em sílica gel, usando como eluente um sistema contendo clorofórmio:hexano (7:3, v/v).

**C<sub>29</sub>H<sub>16</sub>O:** sólido amarelo; P.F: 183-186°C; Rf: 0,43 (clorofórmio: hexano 7:3, v/v); Rendimento: 41%.

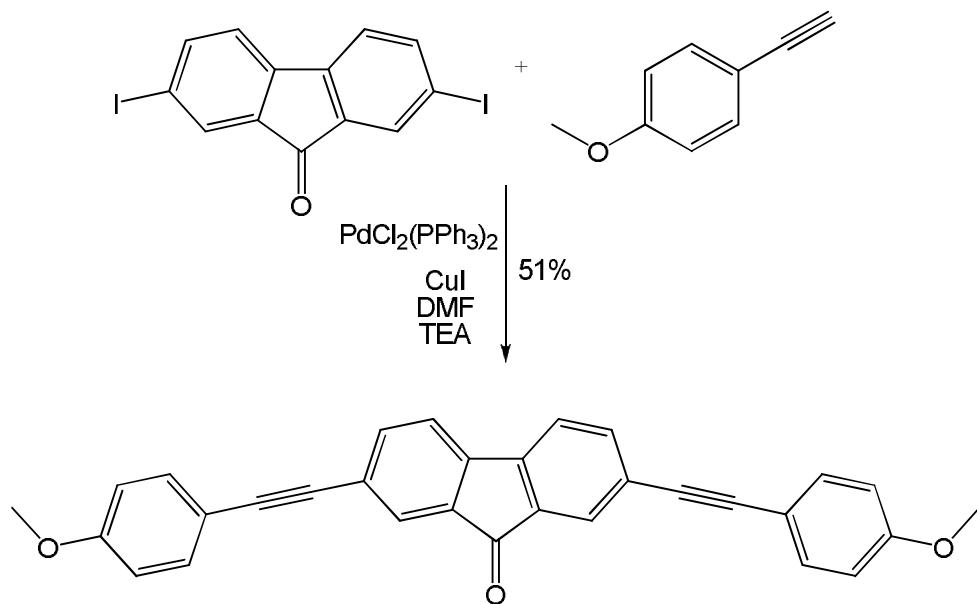
**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : 7,35 - 7,37 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7,48 - 7,56 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7,64 (dd, 2H, J = 8,7 Hz, 1,2 Hz, H<sub>arom</sub>); 7,79 (s, 2H, H<sub>arom</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : 77,0; 88,5; 91,4; 120,5; 122,7; 124,5; 127,3; 128,4; 128,6; 131,6; 134,4; 137,7; 143,1; 192,2.

**I.V. (pastilha de KBr) ν máx/cm<sup>-1</sup>:** 1717; 1492; 753

Anal. Elementar calc. Para C<sub>29</sub>H<sub>16</sub>O: C, 91,07%; H, 4,74%; encontrado: C, 91,35%; H, 4,52%

#### Síntese da substância 2,7-bis[(4-metóxifenil)-etinil]-9H-fluoren-9-ona.



Em um frasco do tipo Schlenk, com capacidade para 50 mL, sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 0,1 g (0,23 mmol, 1,0 eq) do 2,7-di-iodo-9H-fluoren-9-ona, 8 mg (0,011 mmol, 0,05 eq) de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4,38 mg (0,023 mmol, 0,1eq) de CuI, em uma mistura de 1:1 v/v , de trietilamina:DMF secos e degasados em atmosfera de argônio. Em outro Schlenk com capacidade para 25 mL sob atmosfera de argônio dissolveu-se

0,076 g (0,575 mmol, 2,5 eq) da 4- etinilanisol, em 2 mL de trietilamina seca e degasada em atmosfera de argônio. Feita as duas misturas, a mistura do segundo Schlenk foi transferida via cânula, sob atmosfera positiva de argônio, para o primeiro Schlenk (contendo 2,7-di-iodo-9H-fluoren-9-ona, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI) aos poucos, durante 10 minutos. A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Ao término da reação foi adicionado ácido clorídrico concentrado até pH ácido e, em seguida, a mistura foi vertida em um bêquer contendo água com gelo. O precipitado foi filtrado a vácuo e redissolvido em acetato de etila. A esta solução foi adicionado sulfato de sódio anidro e a mistura filtrada a vácuo sob celite em um funil de vidro sinterizado. O solvente foi rotaevaporado e o resíduo submetido à cromatografia em sílica gel, usando como eluente um sistema hexano: acetato de etila (9:1, v/v).

**C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>:** sólido amarelo; P.F.: 193-195°C; Rf: 0,5 (hexano: acetato de etila 9:1, v/v); Rendimento: 51%.

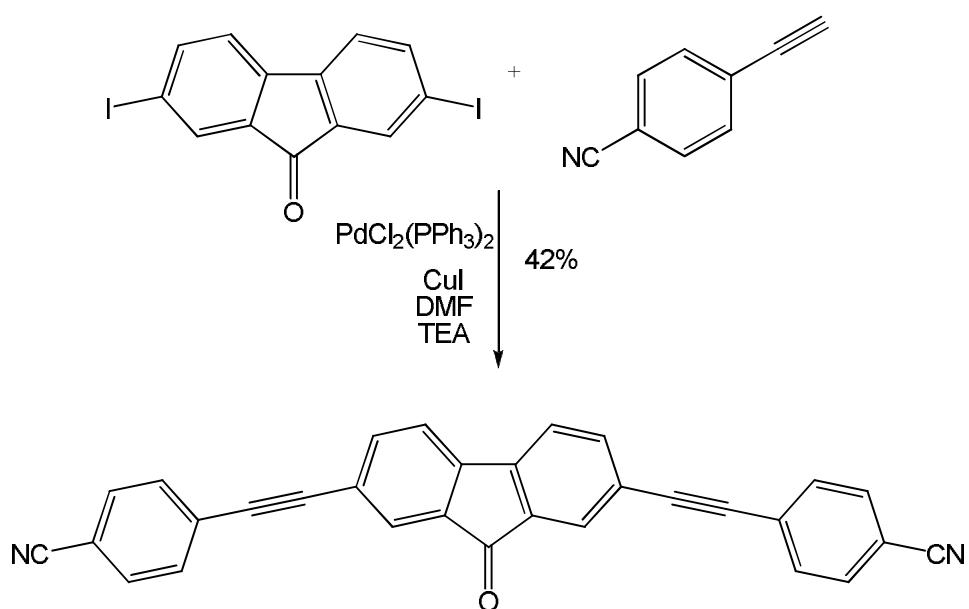
**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** 3,84 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 6,89 (d, 4H, J = 8,4 Hz, H<sub>arom</sub>); 7,47 (dd, 2H, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, H<sub>arom</sub>); 7,50 (dd, 4H, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, H<sub>arom</sub>); 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H<sub>arom</sub>); 7,78 (s, 2H, H<sub>arom</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : 30,3; 77,0; 87,4; 91,5; 114,1; 114,8; 120,5; 124,8; 127,2; 133,2; 134,4; 137,5; 142,9; 159,9; 192,4; 194,7.

**I.V. (pastilha de KBr) ν máx/cm<sup>-1</sup>:** 1510; 1717; 2837; 2958.

**Anal. Elementar calc. Para C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>:** C, 84,14%; H, 5,48%; encontrado: C, 83,79%; H, 5,01%.

#### Síntese da substância 4,4'-(9-oxo-9H-fluoreno-2,7-dil)-bis-(etino-2,1-dil) dibenzonitrila.



Em um Schlenk com capacidade de 50 mL sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 0,1 g (0,23 mmol, 1,0 eq) do 2,7-di-iodo-9H-fluoren-9-ona, 8 mg (0,011 mmol, 0,05 eq) de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4,38 mg (0,023 mmol, 0,1 eq) de CuI, em uma mistura de 1:1 v/v , de trietilamina: DMF secos e degasados em atmosfera de argônio. Em outro schlenk com capacidade para 25 mL sob atmosfera de argônio dissolveu-se 0,073 g (0,574 mmol, 2,5 eq) da 4- etinilbenzonitrila, em 2 mL de trietilamina seca e degasada em atmosfera de argônio.Feita as duas misturas, a mistura do segundo schlenk foi transferida via cânula, sob atmosfera positiva de argônio, para o primeiro schlenk (contendo 2,7-di-iodo-9H-fluoren-9-ona, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ,CuI) aos poucos, durante 10 minutos. A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Ao término da reação foi adicionado ácido clorídrico concentrado até pH ácido e, em seguida, a mistura foi vertida em um bêquer contendo água com gelo. O precipitado foi filtrado a vácuo e redissolvido em acetato de etila. A esta solução foi adicionado sulfato de sódio anidro e a mistura filtrada a vácuo sob celite em um funil de vidro sinterizado. O solvente foi rotaevaporado e o resíduo submetido à cromatografia em sílica gel, usando como eluente um sistema hexano: acetato de etila (9:1, v/v).

**C<sub>31</sub>H<sub>14</sub>ON<sub>2</sub>:** sólido laranja; P.F.: 269-272°C; Rf: 0,6 (hexano:acetato de etila 9:1v/v); Rendimento: 42%.

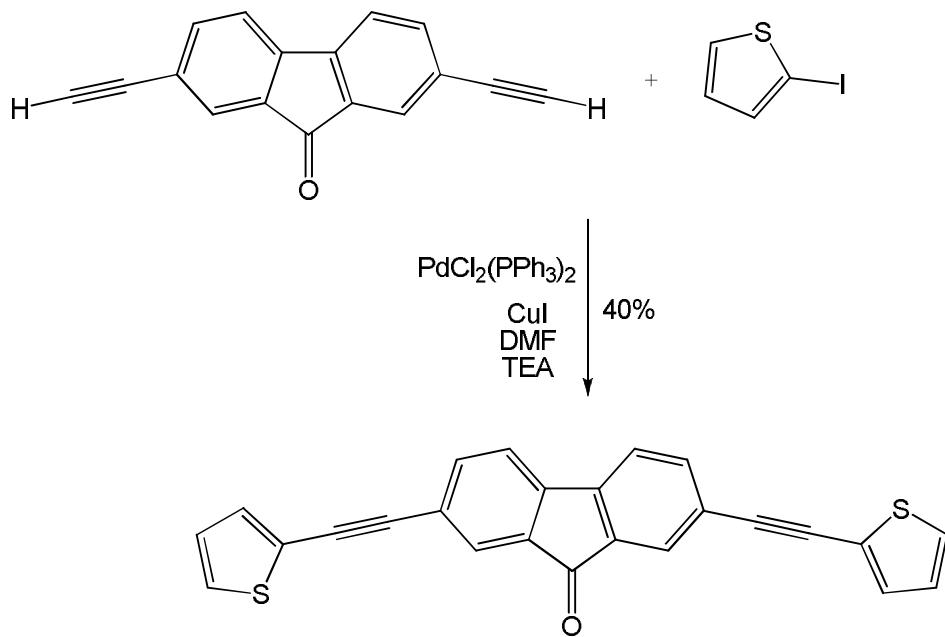
**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** 7,58 (d, 4H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,8 Hz, H<sub>arom</sub>); 7,66 (dd, 4H, *J* = 8,1 Hz, 1,8 Hz, H<sub>arom</sub>); 7,69 (dd, 4H, *J* = 7,8 Hz, 1,5 Hz, H<sub>arom</sub>); 7,83 (s, 2H, H<sub>arom</sub>).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :** 77,0; 89,7; 92,5; 111,9; 118,3; 120,8; 123,6; 127,5; 127,6; 132,1; 134,5; 138,1; 143,7; 191,7.

**I.V. (pastilha de KBr)**  $\nu$   $\text{máx}/\text{cm}^{-1}$ : 1601; 1715; 2226.

**Anal. Elementar calc. Para  $\text{C}_{31}\text{H}_{14}\text{ON}_2$ :** C, 86,09%; H, 3,73%; encontrado: C, 85,56%; H, 4,03%.

### Síntese da substância 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9*H*-fluoren-9-ona.



Em um Schlenk com capacidade de 50 mL sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 0,23 g (1,09 mmol, 2,5 eq) do 2-iodotiofeno, 15 mg (0,021 mmol, 0,05 eq) de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , 8,3 mg (0,043 mmol, 0,1 eq) de  $\text{CuI}$ , em uma mistura de 1:1 v/v , de trietilamina: DMF secos e degasados em atmosfera de argônio. Em outro schlenk com capacidade para 25 mL sob atmosfera de argônio dissolveu-se 0,1 g (0,44 mmol, 1,0 eq)

do 2,7-dietinil-9H-fluoren-9-ona, em 2 mL de trietilamina seca e degasada em atmosfera de argônio Feita as duas misturas, a mistura do segundo schlenk foi transferida via cânula, sob atmosfera positiva de argônio, para o primeiro schlenk (contendo 2-iodotifeno,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , CuI) aos poucos, durante 10 minutos. A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Ao término da reação foi adicionado ácido clorídrico concentrado até pH ácido e, em seguida, a mistura foi vertida em um bêquer contendo água com gelo. O precipitado foi filtrado a vácuo e redissolvido em acetato de etila. A esta solução foi adicionado sulfato de sódio anidro e a mistura filtrada a vácuo sob celite em um funil de vidro sinterizado. O solvente foi rotaevaporado e o resíduo submetido à cromatografia em sílica gel, usando como eluente um sistema um sistema contendo hexano: diclorometano (2:1, v/v).

**C<sub>25</sub>H<sub>12</sub>OS<sub>2</sub>:** sólido vermelho; PF: 227- 230°C; Rf: 0,4 (hexano:diclorometano 2:1, v/v); Rendimento: 40%.

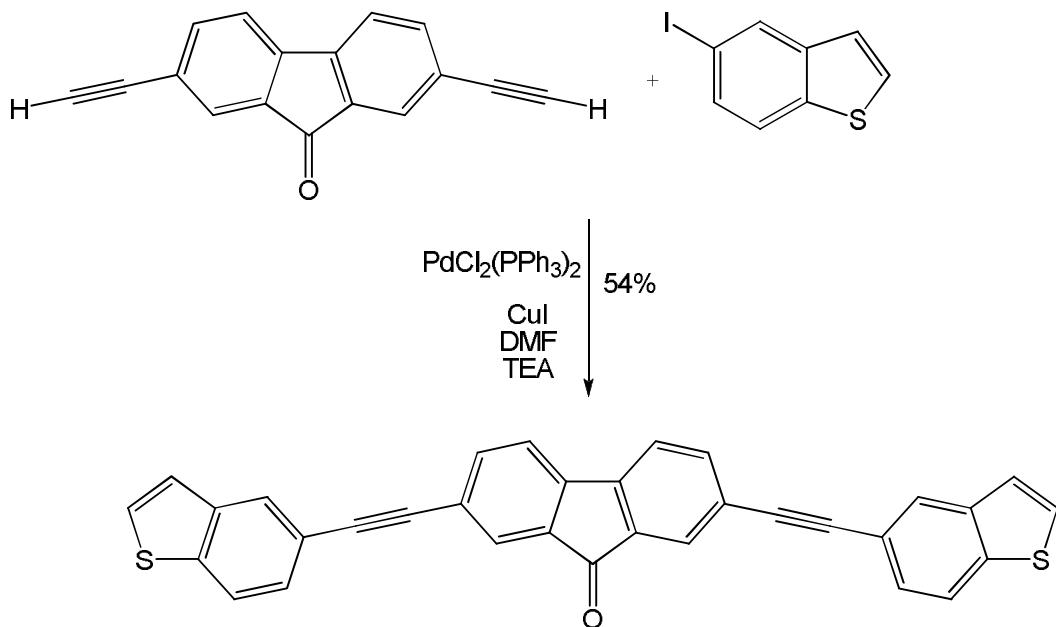
**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** 7,03 (dd, 2H,  $J = 5,1$  Hz, 5,1 Hz, H<sub>arom</sub>); 7,31 - 7,34 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7,50 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz, H<sub>arom</sub>); 7,64 (dd, 2H,  $J = 7,8$  Hz, 1,5 Hz, H<sub>arom</sub>); 7,78 (s, 2H, H<sub>arom</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) :** 29,6; 77,0; 84,7; 92,2; 120,6; 122,7; 124,2; 127,1; 127,2; 127,8; 132,4; 134,4; 137,5; 143,2; 192,0.

**I.V. (pastilha de KBr)**  $\nu$  <sub>máx/cm<sup>-1</sup></sub>: 1466; 1718; 2850; 2918.

**Anal. Elementar calc. Para C<sub>25</sub>H<sub>12</sub>OS<sub>2</sub>:** C, 76,09%; H, 3,58%; S, 16,26% encontrado: C, 75,85%; H, 3,29%; S, 18,51%.

**Síntese da substância 2,7-bis(benzo[*b*]tiofeno-5-il-etinil)-9*H*-fluoren-9-ona.**



Em um Schlenk com capacidade de 50 mL sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 0,34 g (1,31 mmol, 2,5 eq) do 2-iodobenzotiofeno, 15 mg (0,021 mmol, 0,05 eq) de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , 8,3 mg (0,043 mmol, 0,1 eq) de  $\text{CuI}$ , em uma mistura de 1:1 v/v , de trietilamina: DMF secos e degasados em atmosfera de argônio. Em outro schlenk com capacidade para 25 mL sob atmosfera de argônio dissolveu-se 0,1 g (0,44 mmol, 1,0 eq) do 2,7-dietinil-9*H*-fluoren-9-ona, em 2 mL de trietilamina seca e degasada em atmosfera de argônio Feita as duas misturas, a mistura do segundo schlenk foi transferida via cânula, sob atmosfera positiva de argônio, para o primeiro schlenk (contendo 2-iodobenzotiofeno,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{CuI}$ ) aos poucos, durante 10 minutos. A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Ao término da reação foi adicionado ácido clorídrico concentrado até pH ácido e, em seguida, a mistura foi vertida em um bêquer contendo água com gelo. O precipitado foi filtrado a vácuo e redissolvido em acetato de etila. A esta solução foi adicionado sulfato de sódio anidro e a mistura filtrada a vácuo sob celite em um funil de vidro sinterizado. O solvente foi rotaevaporado e o resíduo submetido à cromatografia em sílica gel, usando como eluente um sistema um sistema contendo hexano: diclorometano (2:1. v/v).

**C<sub>33</sub>H<sub>16</sub>OS<sub>2</sub>:** sólido vermelho tijolo; P.F.: 267-270°C; Rf: 0.3 (hexano: diclorometano 2:1 v/v); Rendimento: 54%.

**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d6</sub>, 400 MHz):** 7,41 - 7,46 (m, 6H, H<sub>arom</sub>, H<sub>benzotiofeno</sub>); 7,78 - 7,96 (m, 8H, H<sub>arom</sub>, H<sub>benzotiofeno</sub>); .7,98 (s, 2H, H<sub>arom</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (DMSO<sub>d6</sub>, 100 MHz) :** 29,3; 40,4; 85,2; 94,4; 121,9; 122,7; 122,8; 123,3; 124,7; 125,6; 126,5; 126,9; 130,5; 134,4; 138,7; 139,2; 140,2; 143,8; 191,5.

**I.V. (pastilha de KBr)**  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup>: 1025; 1646; 3417.

**Anal. Elementar calc. Para C<sub>33</sub>H<sub>16</sub>OS<sub>2</sub>:** C, 80,46%; H, 3,27%; S, 13,02%; encontrado: C, 79,96%; H, 3,52%; S, 12,07%.

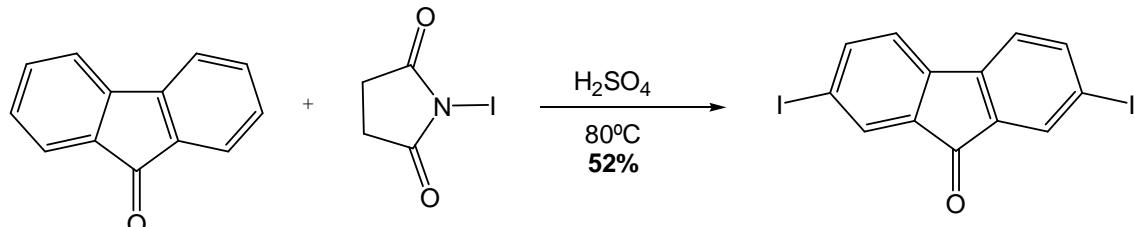
## 4 Síntese das Substâncias Orgânicas Projetadas

O objetivo deste trabalho foi de prever, calcular e sintetizar moléculas com altos valores de seções de choque para a absorção de dois fótons. O capítulo 2 desta dissertação já versou sobre o modelo teórico para a obtenção de moléculas com estas propriedades. Neste capítulo, será apresentado e discutido como se chegou a estas moléculas.

### 4.1 Síntese de derivados dissustituídos da fluorenona

Primeiramente realizou-se a síntese de derivados da fluorenona. Para a síntese dos compostos derivados da fluorenona, o método utilizado foi o acoplamento da molécula de fluorenona contendo o halogênio, neste caso, o iodo, com alcinos terminais. Há então a substituição de átomos de iodo do anel fluorenona por acetilenos terminais. O processo catalítico se dá pela presença do complexo de Pd (II) ou Pd (0), iodeto de cobre e uma base nitrogenada, através da já mencionada reação de Sonogashira<sup>51</sup>.

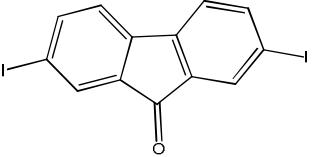
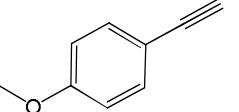
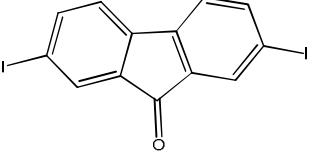
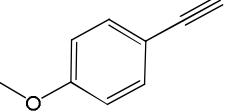
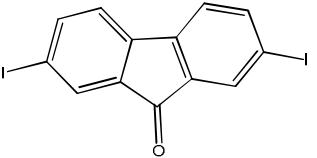
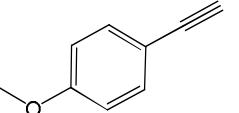
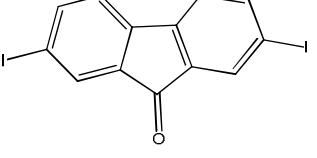
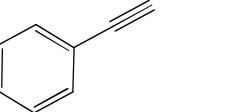
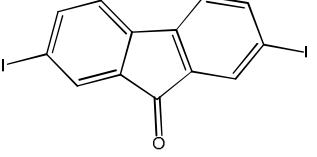
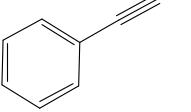
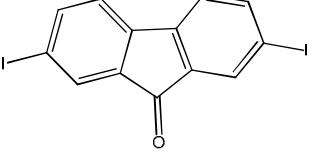
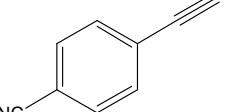
A síntese da 2,7-di-iodo-9*H*-fluoren-9-ona foi realizada a partir da fluorenona e da iodo-succinimida, em presença de ácido sulfúrico, de acordo com procedimentos relatados na literatura (Esquema 1)<sup>52</sup>.



**Esquema 3:** Síntese da 2,7-di-iodo-9*H*-fluoren-9-ona

Em um primeiro momento, tentou-se otimizar as condições reacionais para a reação de Sonogashira. Para tal, foram realizados diversos experimentos entre a 2,7-di-iodo-9*H*-fluoren-9-ona e diversos alcinos terminais. Nestes experimentos foram testadas a proporção de catalisador de paládio (II) e a proporção de iodeto de cobre (Tabela 2).

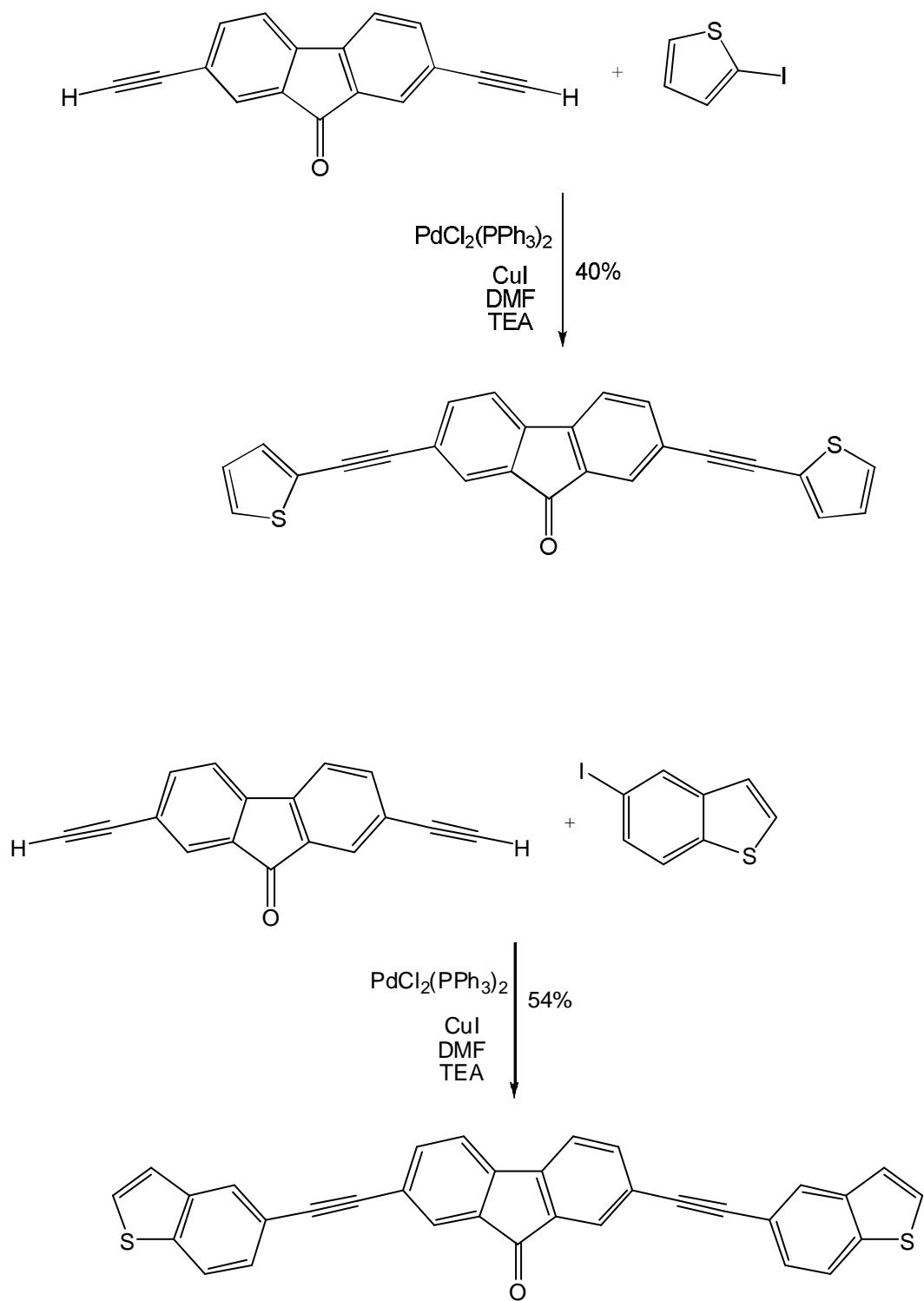
**Tabela 2:** Reação entre a 2,7-di-iodo-9*H*-fluoren-9-ona e diversos alcinos terminais

2,7-Di-iodo-9 <i>H</i> -fluoren-9-ona	Pd (mol%)	CuI (mol%)	Alcino terminal (2,5 eq)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. Isolado (%)
	20	60		t.a.	24	15
	10	20		t.a.	24	40
	10	30		t.a.	24	25
	60	20		t.a.	24	41
	10	30		t.a.	24	30
	20	60		t.a.	24	10

	20	20		t.a.	24	-
	10	5		t.a.	24	21
	7	10		t.a.	24	35
	5	10		t.a.	24	56

Os experimentos descritos na Tabela 2 demonstram que o melhor parâmetro encontrado para os catalisadores foram: 5 mol% de paládio (II) e 10 mol% de iodeto de cobre (I). Este parâmetro diminuiu consideravelmente a taxa de homoacoplamento entre os alcinos, chegando-se a um rendimento de 56% para o produto desejado, o que é considerado bastante promissor para a reação de Sonogashira.

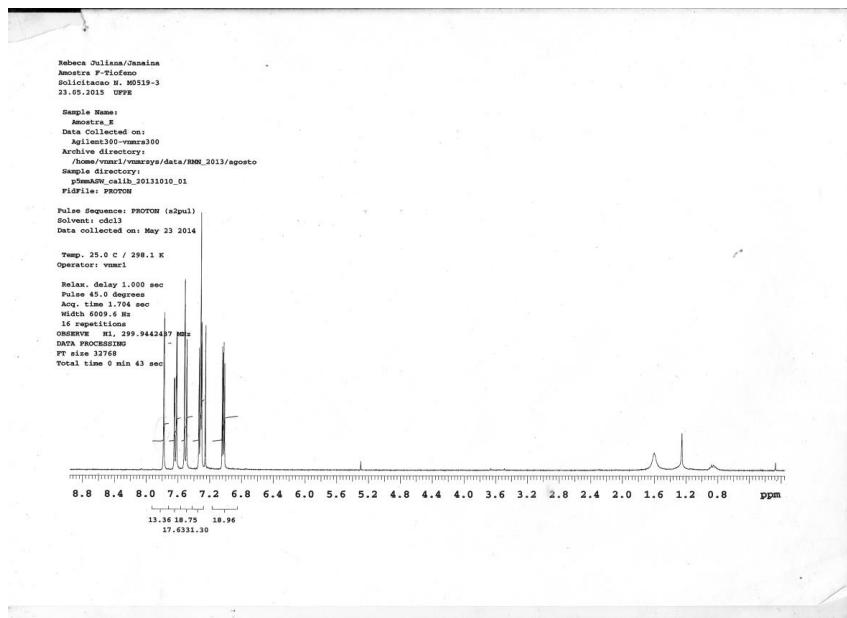
Após a otimização das condições reacionais, foi realizada a síntese de outras substâncias com alto valor de seção de choque para absorção de dois fôtons. Foram então sintetizadas as moléculas 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9*H*-fluoren-9-ona e 2,7-bis(benzo[*b*]tiofeno-5-il-etinil)-9*H*-fluoren-9-ona (**Esquema 4**).



**Esquema 4:** Síntese da 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9*H*-fluoren-9-oná e da 2,7-bis(benzo[*b*]tiofeno-5-il-etinil)-9*H*-fluoren-9-oná.

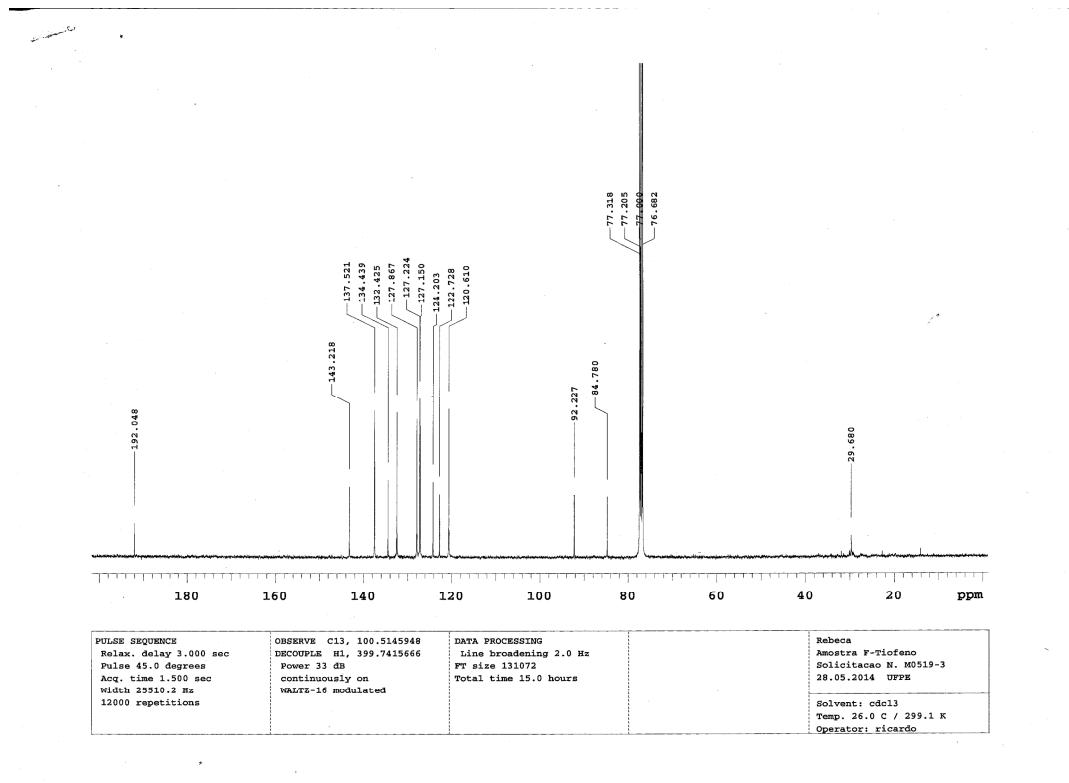
Com exceção da fluorenona bissubstituída com o anel fenil, todos os outros compostos contendo o anel da fluorenona são inéditos. A identificação de novos compostos foi feita principalmente pelos espectros de IV e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Para ilustrar a caracterização destas substâncias, escolheu-se a 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9*H*-fluoren-9-oná. Todos os sinais correspondentes à estrutura puderam ser facilmente observados através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . A molécula possui apenas prótons ligados a anéis aromáticos, logo todos os sinais encontram-se concentrados na região entre  $\delta$  7,00 e 8,00 ppm. Em campo mais alto, observa-se um duplet de duplet referente ao próton no carbono "beta" ao átomo de enxofre no anel tiofeno. Este próton acopla com os dois prótons numa constante de acoplamento  $^3J = 5,1$  Hz. Em seguida, seguindo para campo baixo, há um multiplet referente aos outros dois prótons do anel tiofênico. Em  $\delta$  7,50 ppm, observa-se o sinal do próton vizinho ao anel de cinco membros da fluorenona, que aparece como um duplet de constante de acoplamento  $^3J = 7,8$  Hz. Vizinho a este sinal, há o sinal referente ao próton do carbono vizinho, que acopla tanto com aquele último quanto com o próton do carbono vizinho à carbonila (duplet de duplet); esta última constante de acoplamento é um  $^4J = 1,5$  Hz, pois trata-se de um acoplamento a longa distância. Por fim, em campo baixo, nota-se o sinal do carbono vizinho à carbonila, como um simpleto aparente (Figura 7).



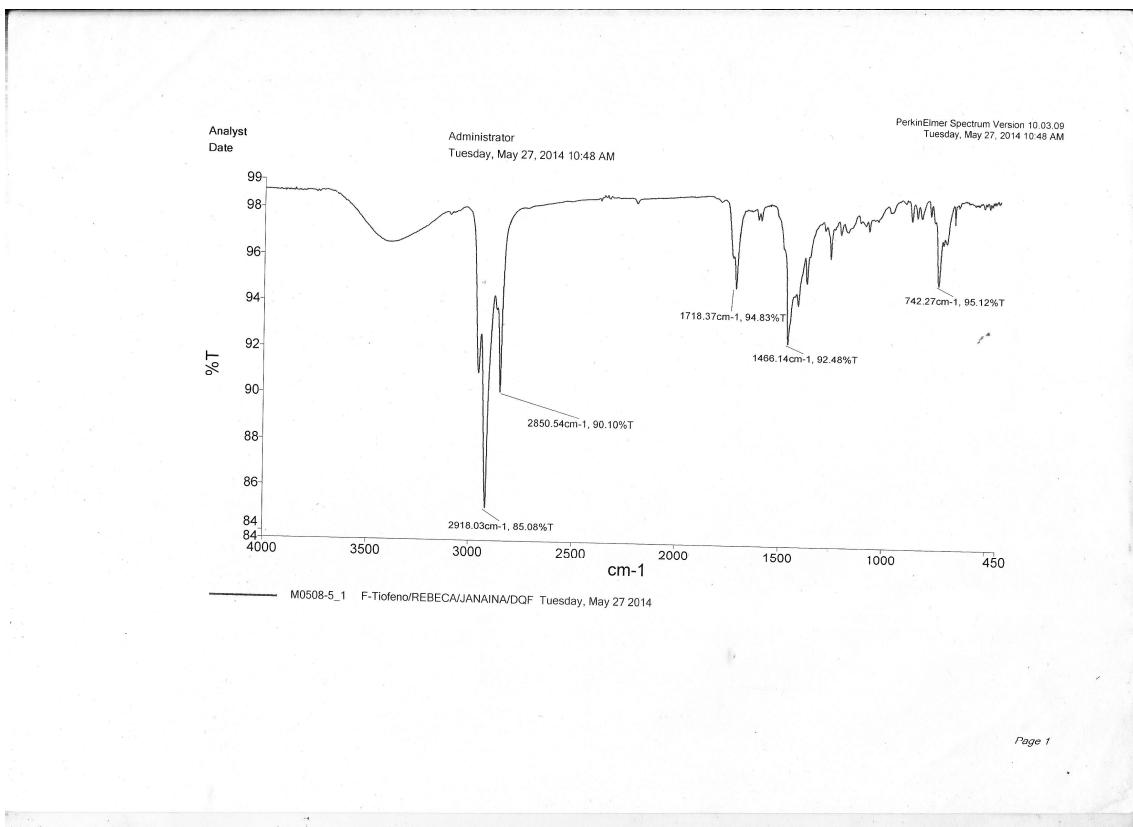
**Figura 7** ó Espectro de RMN DE  $^1\text{H}$  da molécula 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9*H*-fluoren-9-oná.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , a informação mais relevante diz respeito aos carbonos da tripla ligação, que ficam próximos ao sinal do carbono do clorofórmio deuterado (Figura 8) e ao sinal do carbono da carbonila em campo baixo.



**Figura 8** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da molécula 2,7-bis(tiofeno-2-etyl)-9H-fluoren-9-ona.

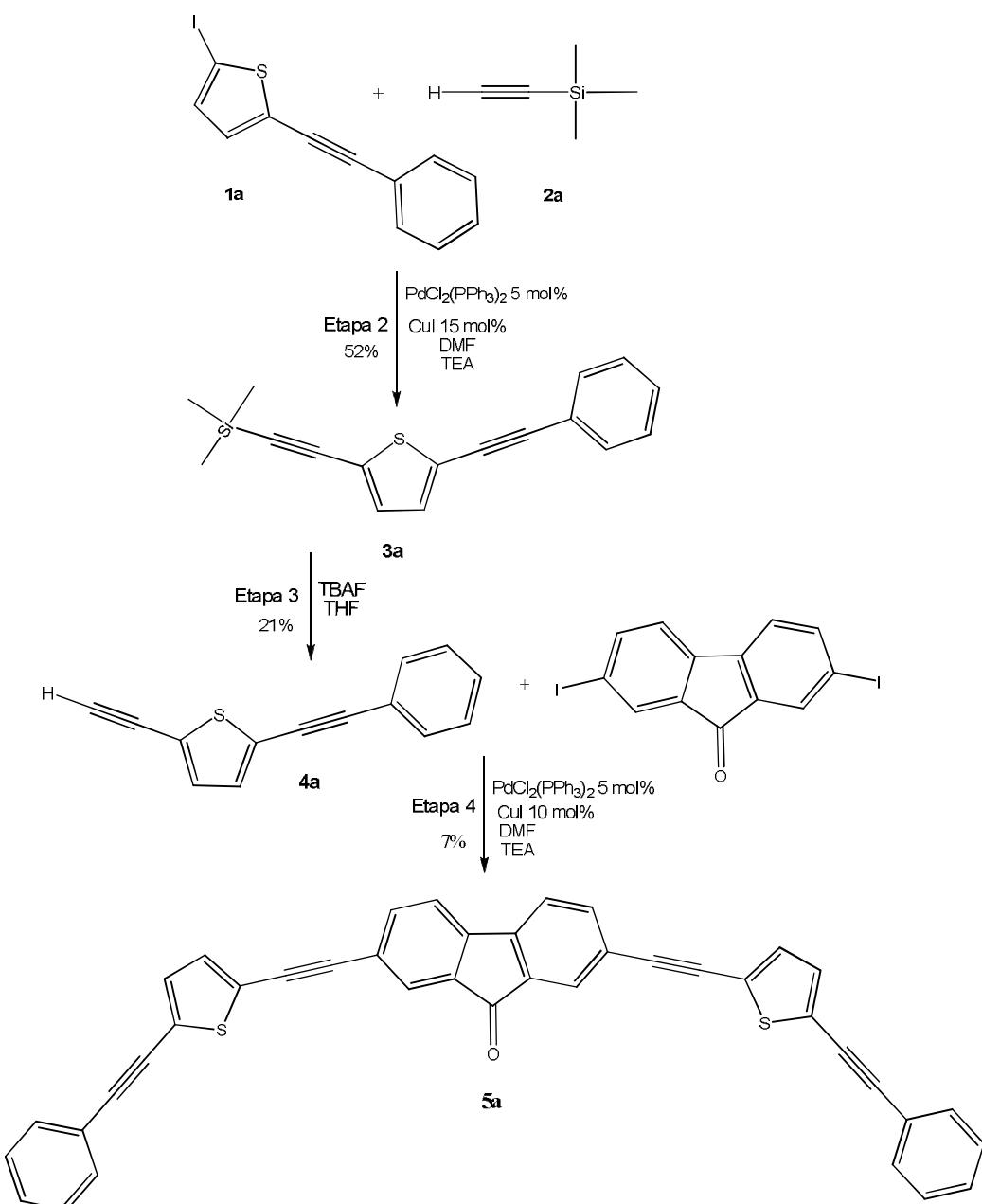
Já o infravermelho mostrou a banda da carbonila em  $1718\text{ cm}^{-1}$  e dos estiramentos C-H aromáticos em  $2900\text{ cm}^{-1}$  (Figura 9).



**Figura 9** ó Espectro do infravermelho da molécula 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9*H*-fluoren-9-ona.

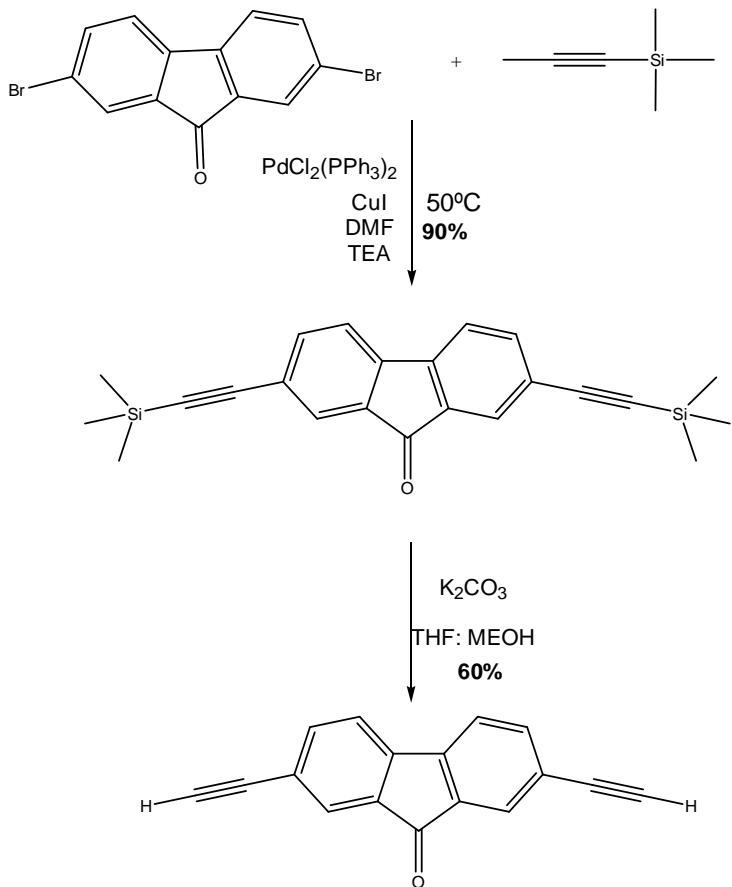
As demais substâncias foram caracterizadas e têm seus espectros compilados na seção "Anexos" deste trabalho e não serão discutidos aqui em detalhes.

Uma vez sintetizadas as substâncias contendo o anel da fluorenona, partiu-se para a síntese da substância 2,7-bis{[(5-(feniletinil)tiofen-2-il]etinil}-9*H*-fluoren-9-ona, molécula com altíssimo valor de seção de choque para a absorção de dois fótons. Para tal, foram realizadas 4 etapas sintéticas (Esquema 5). Na etapa 2, houve a proteção do produto **3a** com o trimetilsiliacetileno, e na etapa 3 ocorreu a desproteção do grupo silano pelo TBAF em presença do solvente THF. Após a desproteção, procedeu-se à formação do produto monoacoplado através da reação de acoplamento de Sonogashira. O produto desejado **5a** foi obtido com um baixo rendimento, uma vez que várias etapas foram realizadas para sua síntese. Devido a isto, não foi possível realizar a caracterização deste produto.



**Esquema 5:** Síntese da 2,7-bis{[(5-(feniletinil)tiofen-2-il)etinil]-9*H*-fluoren-9-ona (**5a**)

Ainda visando a obtenção das mesmas moléculas com maior rendimento de reação, foram realizados experimentos utilizando a 2,7-dibromo-9*H*-fluoren-9-ona como haleto de arila. A abordagem sintética, nestes experimentos, foi um pouco diferente: a partir da 2,7-dibromo-9*H*-fluoren-9-ona, foi realizada reações de acoplamento com o trimetilsilil-acetileno, para então, após desproteção do grupo silila, realizar um novo acoplamento com iodetos diversos (Esquema 6 e Tabela 3).



**Esquema 6:** Síntese da 2,7-dietinil-9*H*-fluoren-9-ona

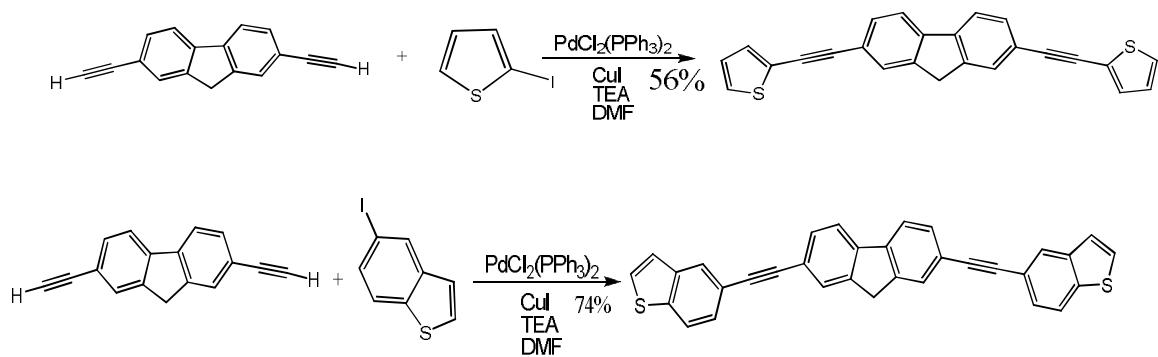
**Tabela 3:** Substâncias obtidas a partir do acoplamento com a 2,7-dietinil-9*H*-fluoren-9-ona

2,7-dietinil-9 <i>H</i> -fluoren-9-ona	Pd (mol%)	CuI (mol%)	Alcino terminal (2,5 eqv)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. Isolado (%)
	5	10		t.a.	24	40
	5	10		t.a.	24	54

Fazendo o uso das condições reacionais para o acoplamento cruzado seletivo entre 2,7-di-iodo-9*H*-fluoren-9-ona e alcinos terminais (vide Tabela 2), foi possível realizar a reação de acoplamento entre 2,7-dietinil-9*H*-fluoren-9-ona e iodetos. As condições reacionais otimizadas demonstradas na Tabela 2 forneceram dados para que se realizasse a síntese dos produtos mostrados na Tabela 3 em bons rendimentos.

#### 4.2 Síntese de derivados dissustituídos do fluoreno

Como o objetivo era realizar a síntese de moléculas orgânicas com altos valores de seções de choque para absorção de dois fótons, ( ), foram então sintetizadas moléculas orgânicas contendo o anel fundido fluoreno, sem a função cetona presente nas moléculas sintetizadas até o momento. A presença dessa função oxigenada diminui consideravelmente os valores de seções de choque para absorção de dois fótons, segundo cálculos realizados (vide Cap. 2). Para tal, partiu-se do 2,7-dibromo-9*H*-fluoreno, obtido comercialmente, e realizou-se a reação deste com o trimetilsililacetileno para a produção do 2,7-dietinil-9*H*-fluoreno. Com este último em mãos, fez-se o acoplamento de Sonogashira com os derivados do tiofeno descritos no esquema abaixo (Esquema 7).



**Esquema 7:** Síntese dos derivados do fluoreno

O esquema 7 mostra a síntese de dois compostos, sendo eles, formados agora de uma mesma unidade central: o fluoreno. O procedimento experimental é o mesmo realizado nas reações anteriores. Após vários procedimentos no processo de separação

para obter o produto isolado heteroacoplado de outros subprodutos presentes na reação, notou-se ainda presença de impurezas em ambos os compostos descritos no esquema 7. Isto tornou inviável a caracterização desses produtos. Salienta-se que estes mesmos compostos apresentaram solvatocromismo, ou seja, mudança de cor do composto de acordo com a variação de solvente utilizado<sup>53</sup>. Isto não foi observado nas sínteses dos compostos contendo como unidade central a fluorenona.

Depois de realizadas todas as sínteses, foi possível realizar a segunda etapa deste trabalho, que é o cálculo dos valores teóricos e experimentais que estas moléculas podem atingir com esta mudança.

## 5 Seção de Choque para Absorção de Dois Fótons

### 5.1 Técnicas experimentais

Várias técnicas experimentais foram utilizadas neste trabalho para caracterizar as moléculas investigadas. Os experimentos foram realizados pelo Grupo de Fotônica do Instituto de Física de São Carlos. As amostras das moléculas a serem medidas foram acondicionadas em cubetas de quartzo com 2 mm de caminho óptico, as quais foram previamente muito bem lavadas.

As propriedades ópticas não lineares das moléculas investigadas foram medidas através de experimentos de varredura Z<sup>54</sup> utilizando um amplificador óptico paramétrico acoplado, e suas variações<sup>55</sup>.

### 5.2 A técnica de varredura Z

Diversas técnicas experimentais podem ser utilizadas na determinação do índice de refração não linear e do coeficiente de absorção de materiais. Tem-se, como exemplo dessas técnicas, mistura de quatro ondas degeneradas<sup>56</sup>, sistemas de interferometria não linear<sup>57</sup>, entre outras. Estas técnicas são majoritariamente bastante sensíveis; porém exigem um aparato experimental bem elaborado e uma complexa análise dos dados experimentais. Em contraste, a técnica de Varredura Z, desenvolvida em 1989 por Sheik-Bahae et. al<sup>58,59</sup>, veio facilitar a obtenção de dados experimentais ópticos não lineares em amostras líquidas ou sólidas por requerer um aparato experimental relativamente simples e levar a resultados de alta qualidade para o coeficiente de absorção e o índice de refração não linear. Por estes motivos, tornou-se uma técnica que é utilizada com bastante frequência.

A técnica de Varredura Z consiste em determinar o módulo e o sinal do índice de refração não linear usando relações entre a variação de transmitância observada e a distorção da fase induzida. A ideia fundamental desta técnica é fazer com que a amostra translade ao longo de um feixe (*laser*) focalizado em uma região do espaço. Na translação, o feixe apresentará uma distribuição de intensidades, cujo máximo se localiza na região do foco, sendo a não linearidade induzida no material proporcional à

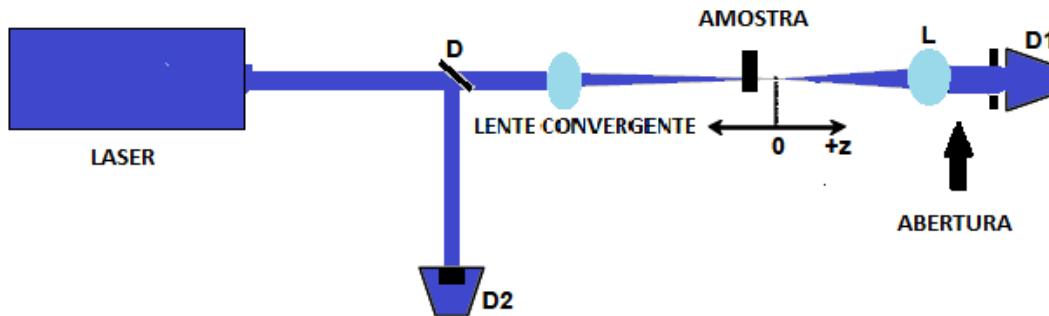
intensidade do feixe de excitação. Assim, quanto mais próxima a amostra estiver do foco, maior será a magnitude do efeito da não linearidade. Os efeitos induzidos distorcem o caminho óptico do feixe. Comparando estas distorções com os valores obtidos das variações do efeito puramente linear, é possível quantificar os efeitos não lineares. As amostras podem estar nos estados líquido ou sólido. Os atuais lasers de *pulsos* ultracurtos possuem altas intensidades e são capazes de produzir diferentes comprimentos de onda via soma e diferença de frequência. Assim, é possível verificar como a não linearidade das moléculas depende da frequência da luz. Essas características permitem que a técnica de Varredura Z, seja uma das técnicas experimentais mais utilizadas na área de óptica não linear.

Nas próximas seções iremos apresentar com mais detalhes a técnica usada para descrever os fenômenos de absorção medidos através da Varredura Z.

### **5.3 Técnica de Varredura Z: Montagem Experimental**

Nesta seção apresentaremos uma descrição do aparato experimental da técnica de Varredura Z para a determinação do coeficiente de absorção não linear. Em seguida, faremos uma descrição teórica deste experimento e os possíveis efeitos observados através da técnica de Varredura Z.

O aparato do experimento de varredura Z para medidas de absorção não linear está ilustrado esquematicamente na figura 10. As medidas são realizadas na presença de um feixe de excitação de perfil transversal gaussiano<sup>60</sup>.



**Figura 10.** Aparato do experimento de varredura Z.

O feixe de excitação deixa o sistema composto pelo *laser* e o amplificador paramétrico e é direcionado a um divisor de feixes que o separa em dois componentes. As componentes são: de referência (linha vertical) e de medida (linha horizontal). O componente de referência vai direto para o detector e tem como objetivo normalizar os resultados obtidos, automaticamente corrigindo as oscilações de intensidade que o feixe possa a vir a sofrer. Já o componente de medida segue até encontrar uma lente convergente ao longo do eixo de propagação do feixe no qual a amostra é transladada. Para a medida da absorção linear (Fig. 10), é utilizada uma segunda lente convergente na frente do detector. Esta lente é responsável por captar toda a luz transmitida pela amostra enviando-a ao detector. Desta forma, torna-se possível medir a variação na intensidade do feixe, desprezando os efeitos refrativos.

A ideia original da técnica de Varredura Z foi elaborada visando justamente os efeitos associados às não linearidades cúbicas, como a absorção de dois fótons, efeito Kerr óptico e absorção de estados excitados. Hoje em dia, esta técnica também é utilizada para observações de efeitos de ordem mais alta, como a absorção de três e quatro fótons<sup>61</sup>.

## 5.4 Processo de absorção não linear

Inicialmente, a técnica de Varredura Z foi realizada para a obtenção de efeitos associados às não linearidades cúbicas, como a absorção de dois fótons. Atualmente esta técnica é usada para efeitos de não linearidades de ordens mais altas de campo, como absorção de três e quatro fótons<sup>62</sup>.

Em seu artigo, Sheik-Bahae et al<sup>63</sup> apresentam a técnica de Varredura Z e relatam seu uso para a medida de não linearidades cúbicas refrativas e de absorção de dois fótons. As medidas ópticas desta dissertação estão relacionadas com o efeito de absorção não linear dos compostos fluorênicos (absorção de dois fótons). A teoria referente não é abordada aqui, pois foge ao escopo desta dissertação, mas pode ser consultada na referência 63. Os efeitos de absorção não linear (ressonantes e multifotônicos) são adquiridos com a completa focalização do feixe do laser transmitido pela amostra no detector. Desta maneira, os efeitos produzidos pela variação da intensidade da luz provocada pelos efeitos refrativos (auto focalização e auto desfocalização do feixe) são desprezados. Sendo assim, a análise dos resultados obtidos se torna mais simples, pois todas as oscilações não lineares do campo óptico podem ser ignoradas e o controle do efeito passa a ser relacionado com a variação não linear do numero de fótons (variação da intensidade). A curva para este efeito é obtida a partir de taxas de equações que descrevem os níveis de energia envolvidos no efeito de absorção não linear, dependem dos valores da amostra e também de outros fornecidos pelo experimento de Varredura Z. Isto, além das propriedades temporais e espaciais do laser. Esses valores são: o raio do feixe no foco, a potência do feixe, os tempos de vida das relaxações e as seções de choque do estado fundamental das moléculas.

## 5.5 Processo de Absorção de Dois Fótons

O processo de absorção multifotônica é uma das propriedades mais interessantes do campo da óptica não linear. Em especial, a absorção de dois fótons que relata que a combinação de dois fótons produz uma excitação eletrônica de maior energia do que as de energias de cada um dos dois fótons considerados isoladamente. A ideia é fazer com

que o material seja atingido por muitos fótons, fazendo com que dois fótons possam ser absorvidos simultaneamente promovendo a transição para o estado de maior energia. O processo de absorção de dois fótons é um evento naturalmente raro. Porém, o processo se torna mais evidente e significativo à medida que aumentamos a intensidade da luz, como em um laser.

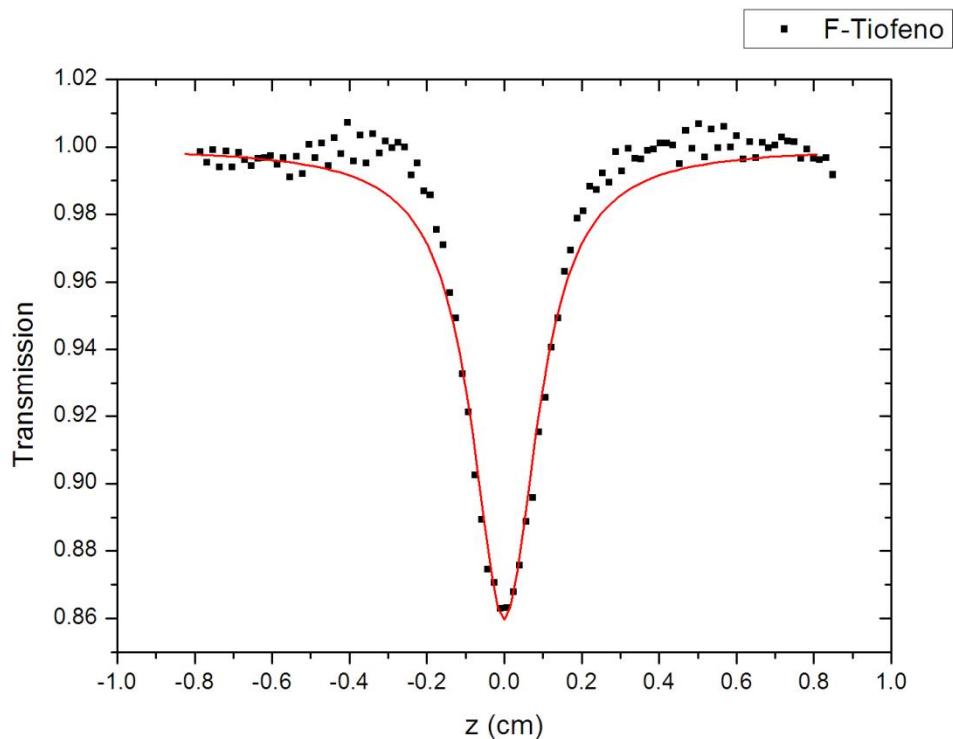
## 5.6 Resultados Experimentais

Neste capítulo será feita uma descrição de todas as medidas da seção de choque para absorção de dois fótons a partir da técnica de Varredura Z, com laser de femtosegundos descrita no Capítulo 2. Para que o evento de absorção de dois fótons ocorra é necessário que ambos os fótons cheguem no mesmo local da amostra, simultaneamente. As seções de choque para absorção de dois fótons, apresentadas em GM ( $1\text{GM} = 1.10^{-50} \text{ cm}^4 \text{ s moléculas}^{-1} \text{ fótons}^{-1}$ ) são obtidas através do ajuste das curvas de varredura Z. Os gráficos são da distância z (eixo x) em unidades arbitrárias em função da transmitância. Os pontos são obtidos diretamente do experimento, marcando a transmitância da amostra para cada posição z que ela percorre. A linha vermelha é um fit realizado através de um programa de LabView, onde temos como dados a potência do laser, taxa de repetição do laser, tamanho da amostra, largura do pulso do laser, comprimento de onda do laser, tamanho do passo da distância z percorrida e número de moléculas ( $\text{moléculas/cm}^3$ ). Variamos arbitrariamente os valores de  $w_0$  (largura do feixe) e do coeficiente de absorção de dois fótons beta até obter o melhor ajuste. A partir disso, o programa consegue calcular a intensidade do feixe  $I_0$  e a seção de choque da absorção de dois fótons.

Medidas de varredura Z em função do comprimento de onda fornecem uma curva que mostra a variação da transmitância em função de z. A abscissa corresponde à distância Z e a ordenada corresponde à variação da transmitância ao longo da distância z. Só foi necessária uma curva para determinar essa variação. Na figura 11 foi apresentada a amostra de 2,7-bis(tiofen-2-etinill)-9H-fluoren-9-oná e seu comprimento de onda em 700 nm. Os pontos representam os valores experimentais e a linha continua representa o ajuste realizado através da equação apresentada abaixo. Este ajuste nos fornece o valor da seção de choque para absorção de dois fótons em 700 nm,

comprimento de onda no qual as moléculas foram medidas. Esta equação foi aplicada à técnica de varredura Z para a determinação da seção de choque para absorção de dois fótons.

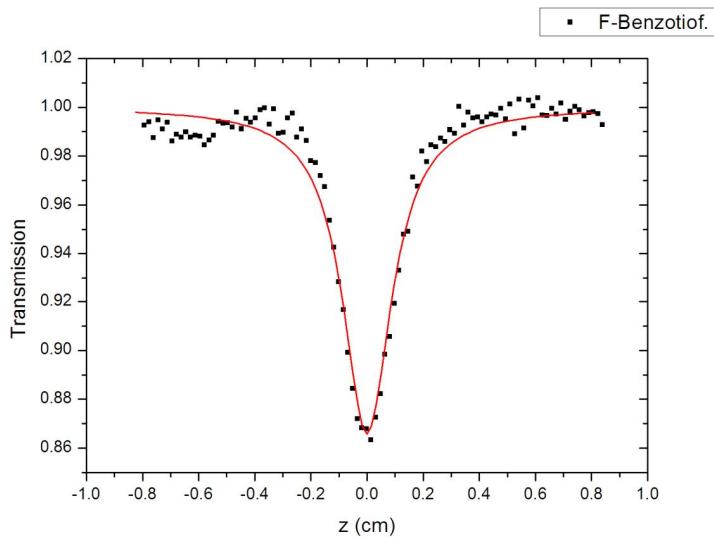
$$T(Z) = \sum_m^{\infty} = 0 \frac{[-\beta I(Z, 0)L]m}{(m + 1)^{3/2}}$$



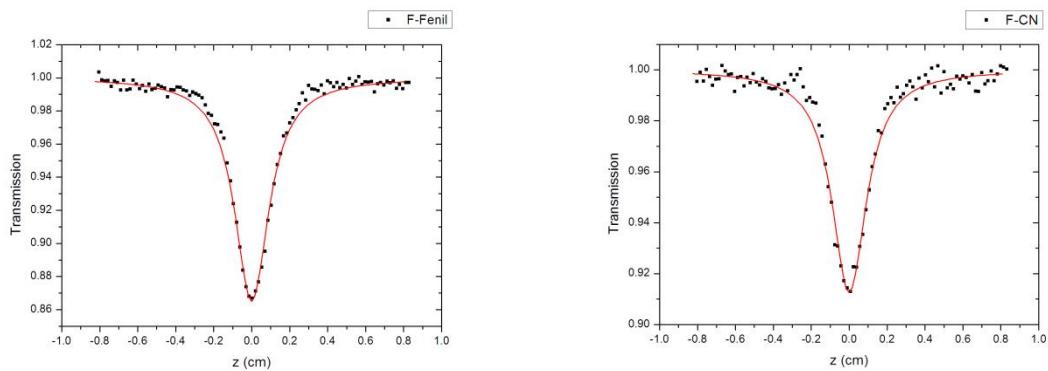
**Figura 11.** Variação de transmitância normalizada medida durante a varredura Z para o comprimento de onda de 700 nm.

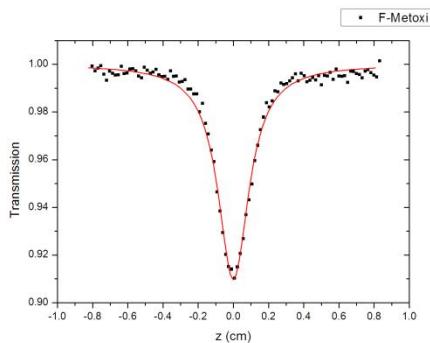
O espectro de absorção de dois fótons na amostra evidencia seção de choque com valor relativamente alto. A amostra (fig. 11) apresenta, portanto, seção de choque para absorção de dois fótons de aproximadamente 189 GM para o comprimento de onda de 700 nm. A seção de choque para absorção de dois fótons aumenta conforme o

comprimento de excitação vai se aproximando da banda de absorção linear, chegando a valores próximos de 2500 GM. Para as moléculas estudadas, foram obtidas seções de choque para absorção de fótons relativamente alta.



**Figura 12** - Variação de transmitância normalizada medida durante a varredura Z para o comprimento de onda de 700 nm para a molécula de 2,7-bis(benzo[b]tiofen-2-etinil)-9H-fluoren-9-ona.





**Figura 13** ó Variação de transmitância normalizada das moléculas de 4,4'-(9-oxo-9*H*-fluorenona-2,7-diil)bis(etine-2,1-diil)dibazonitrila, 2,7-bis((4-methoxifenil)etinil)-9*H*-fluoren-9-ona e 2,7-bis(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-ona, medidas durante a varredura Z para o comprimento de onda de 700 nm.

O valor da seção de choque para absorção de dois fótons para a molécula do 2,7-bis(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-ona ficou em 136 GM. Para a molécula do 2,7-bis(benzo[b]tiofen-2-etinil)-9*H*-fluoren-9-ona o valor encontrado foi 302 GM. As demais moléculas apresentaram seções de choque próximas as da molécula do 2,7-bis(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-ona [(2,7-bis((4-methoxifenil)etinil)-9*H*-fluoren-9-ona igual a 152 GM e 4,4'-(9-oxo-9*H*-fluorenona-2,7-diil)bis(etine-2,1-diil)dibazonitrila igual a 205 GM. Pode-se notar que seção de choque da molécula de 2,7-bis(benzo[b]tiofen-2-etinil)-9*H*-fluoren-9-ona é aproximadamente 2 vezes maior que o da molécula de 2,7-bis(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-ona. O espectro de absorção de dois fótons cai na região do visível, o que indica que estes são compostos bastante interessantes para aplicabilidade tecnológica.

Em suma, as moléculas projetadas e sintetizadas apresentaram altos valores para suas seções de choque para a absorção de dois fótons, indicando potencial deste tipo de estruturas para aplicações tecnológicas. Por outro lado, os resultados ainda são preliminares porque as medidas foram feitas em um único comprimento de onda: 700 nm. Portanto, o que foi medido não foi à absorção máxima, não sendo possível fazer uma comparação direta da calculada e da teórica vista que são grandezas distintas. Estes

resultados, com certeza, justificam o prosseguimento das pesquisas com novos designs moleculares, sínteses e medidas fotofísicas.

## 6 Conclusões

Neste trabalho foi realizado um estudo no qual foi feita uma modelagem molecular combinatória de sistemas para aplicações envolvendo absorção de dois fótons. Foram utilizados compostos orgânicos previamente sintetizados, contendo fluoreno e fluorenona, com arranjos quadrupolares e com potencial de apresentarem altos valores de seção de choque para absorção de dois fótons. Em seguida estes compostos tiveram suas propriedades calculadas e propriedades fotofísicas devidamente medidas. Através destes cálculos foram observados que os compostos mais promissores para síntese são aqueles contendo o anel de fluoreno em sua estrutura.

A escolha de moléculas orgânicas para absorção de dois fótons, nesta dissertação, ficou restrita àquelas com dipolos reduzidos e quadrupolos altos, do tipo *D-D* ou *A-D-A*, onde *D* significa um grupo doador de elétrons e *A* um grupo aceitador. Em particular escolhemos moléculas do tipo (*D óA óD*) para serem estudadas nesta dissertação.

A figura abaixo apresenta os compostos projetados e sintetizados, juntamente com os valores calculados e medidos e medidos nesta dissertação.

Podemos concluir:

- (i) Compostos contendo o anel de fluoreno apresentam maiores valores calculados de <sub>máx.</sub> em relação aos compostos contendo o anel de fluorenona, provavelmente devido ao oxigênio ligado ao anel;
- (ii) Para a síntese destes compostos, após a realização de vários testes, foram otimizadas as condições experimentais. Chegou-se a uma ótima condição para a realização com rendimentos satisfatórios e baixa taxa de acoplamento do tipo Wurtz, que foi 10 mol% de Cu (I) e 5 mol% de Pd (II). A fonte de paládio foi o dicloreto de paládio-bis-(trifenilfosfina);
- (iii) O melhor sistema de solventes foi aquele em que se utilizou dimetilformamida e trietilamina secos e degasados sob argônio. A temperatura dependeu da substância a ser alquinilada: quando se utilizou o brometo, a temperatura foi de 40°C. No caso do iodeto, a reação foi realizada a temperatura ambiente;
- (iv) Os melhores rendimentos foram observados quando se utilizou iodetos como espécie a ser alquinilada.

- (v) A adição, nas fluorenona, de grupos contendo nitrogênio aumenta o valor de  $\lambda_{\text{máx.}}$ ;
- (vi) Substituições com triplas ligações elevam a seção de choque para absorção de dois fótons;
- (vii) Os compostos possuindo os anéis benzotiofeno e tiofeno ligados à fluorenona apresentaram os maiores valores médios de  $\lambda_{\text{máx.}}$ , tanto calculados quanto experimentais;
- (viii) O composto mais promissor para aplicações sintetizado foi aquele que possuía o anel de fluorenona ligado ao anel conjugado benzotiofeno à sua estrutura;
- (ix) Os valores de  $\lambda_{\text{máx.}}$  nem sempre aumentam com o comprimento da cadeia carbônica;

Em resumo, neste trabalho foi possível mostrar que compostos orgânicos contendo o anel de fluoreno possuindo ligações triplas à sua estrutura são bons candidatos para sistemas com grandes seções de choque para absorção de dois fótons e possíveis aplicações tecnológicas.

## 7 Perspectivas

A partir da observação de que os compostos que apresentam substituinte tiofeno e benzotiofeno foram os que obtiveram elevados valores de seção de choque para absorção de dois fótons, planejaremos calcular e sintetizar moléculas com triplas ligações alternadas justamente contendo anéis tiofeno e benzotiofeno em sua estrutura. Como detectamos que o maior número de ligações triplas alternadas com anéis tiofeno, fenila ou benzotiofeno levaram a um aumento significativo na seção de choque para absorção de dois fótons, propomos novas sínteses nesta direção.

Como detectamos que o programa desenvolvido por Moura e Simas, mais uma vez foi comprovado como de utilidade no design de moléculas para óptica não-linear, propomos continuar seu uso na busca de estruturas moleculares inovadoras para aplicações em fotofísica.

## REFERÊNCIAS

1. Kaiser, W. and Garrett, C.G.B. *Phys. Ver. Lett.* **7**, 229 (1961).
2. Franken, P. A., Weinreich, G., Peters, C.W., and Hill, A.E. *Phys. Ver.Lett.* **7**, 118 (1961).
3. Denk, W., Strickler, J.H., and Webb, W.W. *Science* **248**, 73 (1990).
4. Zipfel, W.R., Williams, R.M., and Webb, W.W *Nature Biotechnology* **21**, 1369 (2003).
5. Cumpston, B.H., Ananthavel, S.P., Barlow,S., Dyer, D.L., Ehrlich, J.E., Erskine, L.L., Heikal, A.A., Kuebler, S.M., Lee, I.Y.S., Cord-Maughon, D., Qin ,J.Q., Rockel, H., Rumi, M., Wu, X.L., Marder, S.R., and Perry, J.W., *Nature* **398**, 51(1999).
6. Pudavar, H.E., Joshi, M.P., Prasad, P.N., and Reinhardt, B.A. *Appl. Phys. Lett.* **74**, 1338(1999).
7. Maruo, S., Nakamura, O., and Kawata, S., *Opt. lett.* **22**, 132( 1997).
8. Kim, H.M., Jeong, M.Y., Anh, H.C., Jeon, S.J., and Cho, B.R. *J. Org. Chem* **69**, 5749(2004).
9. Tian, Y.Q., Chen, C.I.Y., Yang, C.C., Young, A.C., Jang, S.H., Chen, W.C., and Jen, A.K.Y. *Chem. Mater.* **20**, 1977(2008).
10. Werts, M.H.V., Gmouh, S., Mongin, O., Pons, T., and Blanchard-Desce, M.J. *Am. Chem. Soc.* **126**, 162949 (2004).
11. Liu, Z.Q., Shi, M., Li., F.Y., Cheng, Y.F., Zhang, J.P., Yi, T., and Huang , C.H. *Dyes and Pigments* **77**, 408( 2008).
12. Kuzyk, M.G.J. *Chem. Phys.* **119**, 8327(2003).
13. Fujita , H., Nakano, M., Takahata, M., and Yamagushi,K. *Chem . Phys. Lett.* **358**, 435 (2002).
14. Fujita , H., Nakano, M., Takahata, M., and Yamagushi, K. *Synth. Met* **137**, 1391 (2003).
15. Kishi, R., Nakano, M., Yamanda, S., Kamada, K., Ohta, K., Nitta, t., and Yamagushi, K, *Chem. Phys. Lett.* **393**, 437(2004).
16. Kishi, R., Nakano, M., Yamanda, S., Kamada, K., Ohta, K., Nitta, t., and Yamagushi, K,*Synth. Met.* **154**, 181(2001).
17. Kawamata.j., Akiba, M., Tani, T., Harada, A., and Inagaki, Y. *Chem. Lett.* **33**, 448(2004).

18. De Moura, G.L.C.; Simas , A. M. Two-Photon Absorption Cross-section from eletronic structure methods: mesoionic compounds. *Chem. Matt.* **20**, 4142-4155, (2008).
19. Scherf, U. and List, E.J.W. Semiconducting polyfluorenes ó Towards reliable structure ó Property relationships. *Adv. Mater.* **14**, 477-187, (2002).
20. Leclerc, Mario. Polyfluorenes: Twenty Years of Progress. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*. **39**, 2867ó2873, (2001).
21. B.A.D. Neto, J. R. Correa and R.G. Silva, *RSC Adv.* **3**, 5291- 53019 (2013).
22. P.B Gahan, *Cell Biochem. Funct.*, **23**, 222 , (2005).
23. A.T. Hoye, J.E. Devoren, P. Wipf, M.P. Fink and V.E. Kagan, *Acc. Chem. Res.*, **41**, 87-97,(2008).
24. M.Vendrell, J.S.Lee and Y.T. Chang, *Curr. opin.Chem. Biol.*, **14**, 383- 389, (2010).
25. A.L Capodilupo, V. Vergaro, E. Fabiano, Milena de Giorgi, F. Baldassarre, Antonio Cardone, A. Maggiore, V. Maiorano, D. Sanvitto, G. Gigli and G.Ciccarella, *J. Mater. Chem. B*, **3**, 3315-3323, (2015).
- 26.) Sonogashira, K.Em *Handbook of Organopalladium chemistry for organic synthesis*, Negishi, E. (ed.), Wiley: Nova York, **2002**, v.2.
27. Diek, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **93**, 259, (1975).
28. Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **93**, 253, (1975).
29. Chinchila, R.; Najera, C. The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chemical Reviews*, **107**,874- 922, (2007).
30. Sonogashira, K.; Tohda, y.; Hagira, N. A convenient synthesis of acetylenes; catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, **16**, 4467- 4470, (1975).
31. Sonogashira, K. Development of Pd- Cu catalyzed cross- coupling of terminal acetylenes with sp<sup>2</sup>- carbon halides. *Journal of Organometallic Chemistry*, **653**, 46-49, (2002).
32. Chinchila, R.; Najera, C. The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chemical Reviews*, (2007).
33. Chen, L.P.; Hong, S.G.; Hou, H. Q. Theoretical study on the mechanism of Sonogashira coupling reaction. *Chinese Journal Structural Chemistry*, **27**, 1404-1411, (2008).

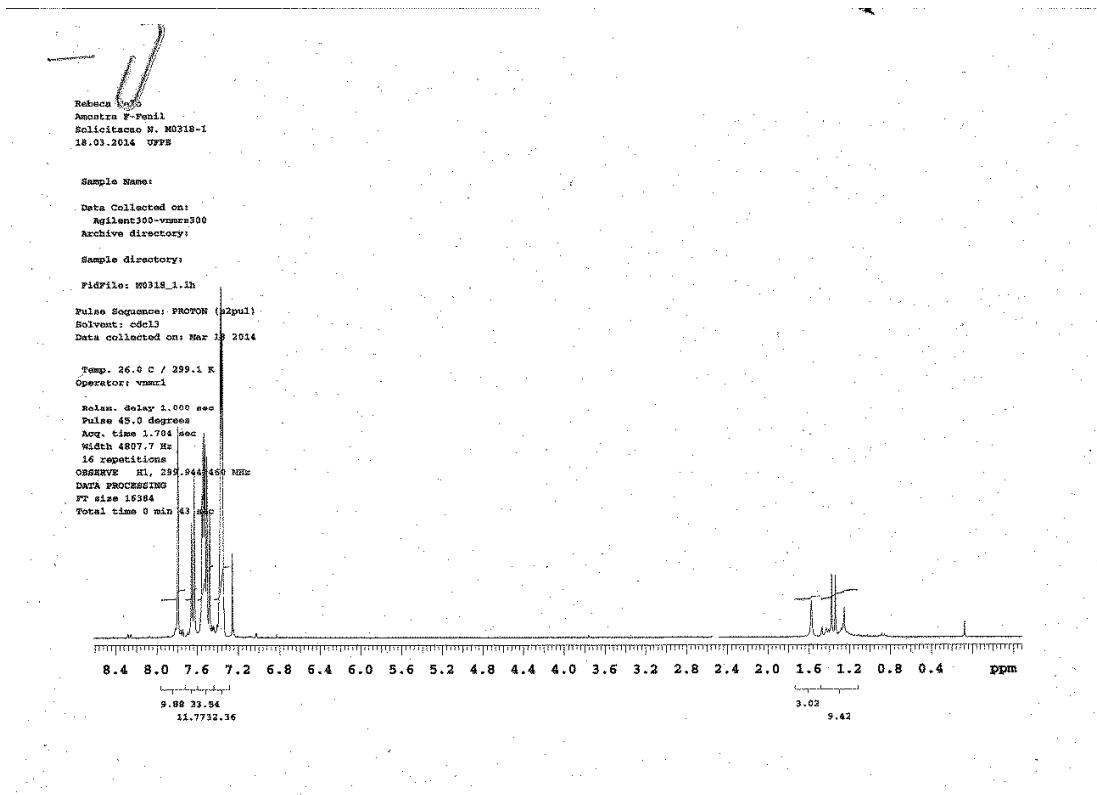
- 34.** De Moura, G.L.C.; Simas , A. M. Two-Photon Absorption Cross-section from eletronic structure methods: mesoionic compounds. *Chem. Matt.* **20**, 4142-4155, (2008).
- 35.** Tian- Han Huang, et al. Journal of Photochemistry and Photobiology A: *Chemistry*, **261**, 41-45, (2013).
- 36.** Tian- Han Huang, et al. Effectes of - spacers on the linear and nonlinear optical properties of novel fluorenone-based D- -A- - D type conjugated oligomers with different donors. *Optical Materials* **35**, 1373-1377, (2013).
- 37.** K. Schirmer, D.G. Dixon, B.M. Greenberg, N.C. Bols. Ability of 16 priority PAHs to be directly cytotoxic to a cell line from the rainbow trout gill. *Toxicology*, **127**, 129-141, (1998).
- 38.** K.D. Belfield, M.V. Bondar, O.V. Przhonska, K.J. Schafer, W. Mourad. Spectral properties of several fluorene derivatives with potential as two-photon fluorescent dyes. *Journal of Luminescence*, **97**, 141-147, (2002).
- 39.** R. Miri, O.Firuzi , P. Peymani, M. zamani, A.R. Mehdipour, Z. Heydari, M.M. Farahani, A. Shafiee.Synthesis Cytotoxicity, and QSAR study of new Aza-cyclopenta[b] fluorine-1,9-dione derivatives. *Chemical Biology & Drug Design*, **79**, 68-75, (2012).
- 40.** De Moura, G.L.C.; Simas , A. M. Two-Photon Absorption Cross-section from eletronic structure methods: mesoionic compounds. *Chem. Matt.* **20**, 4142-4155, (2008).
- 41.** De Moura, G.L.C.; Simas , A. M. Two-Photon Absorption Cross-section from eletronic structure methods: mesoionic compounds. *Chem. Matt.* **20**, 4142-4155, (2008).
- 42.** Albota, M.,Beljonne, D., Bredas, J.L., Ehrlich,J.E., Fu, J.Y., Heikal, A.A.,Hess, S.E., Kogej, T., Levin, M.D., Marder, S.R., Cord-Maughon, D., Perry, J.W., Rockel, H., Rumi,M., Subramaniam, C., Webb, W.W., Wu, X.L., and Xu, C. *Science* **281**,1653, (1998).
- 43.** De Moura, G.L.C.; Simas , A. M. Two-Photon Absorption Cross-section from eletronic structure methods: mesoionic compounds. *Chem. Matt.* **20**, 4142-4155, (2008).
- 44.** De Moura, G.L.C.; Simas , A. M. Two-Photon Absorption Cross-section from eletronic structure methods: mesoionic compounds. *Chem. Matt.* **20**, 4142-4155, (2008).

- 45.** Cumpston, B.H., Ananthavel, S.P., Barlow,S., Dyer, D.L., Ehrlich, J.E., Erskine, L.L., Heikal, A.A., Kuebler, S.M., Lee, I.Y.S., Cord-Maughon, D., Qin ,J.Q., Rockel, H., Rumi, M., Wu, X.L., Marder, S.R., and Perry, J.W., *Nature* **398**, 51(1999).
- 46.** K.D. Belfield, M.V. Bondar, O.V. Przhonska, K.J. Schafer, W. Mourad. Spectral properties of several fluorene derivatives with potential as two-photon fluorescent dyes. *Journal of Luminescence*, **97**, 141-147, (2002).
- 47.** K.D.Belfield., C.D.Andrade., C.O. Yanez., M.A. Qaddoura, Xuhua wang, C.L.Arnett, S.A. Coombs, Jin yu, M.V. Bondar., two-photon fluorescence Lysosomal Bioimaging with a Micelle-Encapsulated Fluorescent Prob. *J Fluoresc*, **21**,1223-1230,(2011).
- 48.** De Moura, G.L.C.; Simas , A. M. Two-Photon Absorption Cross-section from eletronic structure methods: mesoionic compounds. *Chem. Matt.* **20**, 4142-4155, (2008).
- 49.** K.D.Belfield., C.D.Andrade., C.O. Yanez., M.A. Qaddoura, Xuhua wang, C.L.Arnett, S.A. Coombs, Jin yu, M.V. Bondar., two-photon fluorescence Lysosomal Bioimaging with a Micelle-Encapsulated Fluorescent Prob. *J Fluoresc*, **21**,1223-1230,(2011).
- 50.** Carl Djerassi., Carl T. Lenk., - Iodoketones (parte 2)<sup>1</sup>. Reaction of enol acetates with N-Iodosuccininate<sup>2</sup>. *J. Am. Chem. Soc.* 75, 3493- 3495, 1953;
- 51.** Sonogashira, K.; Tohda, y.; Hagira, N. A convenient synthesis of acetylenes; catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, **16**, 4467- 4470, (1975).
- 52.** Carl Djerassi., Carl T. Lenk., - Iodoketones (parte 2)<sup>1</sup>. Reaction of enol acetates with N-Iodosuccininate<sup>2</sup>. *J. Am. Chem. Soc.* 75, 3493- 3495, 1953;
- 53.** Lawrence. L.; Reid, C. E. *J. Chem. Phys.* **20**, 233,(1952).
- 54.** SHEIK- BAHAE, M.; SAID, A.A.; VAN STRYLAND, E. W. High 6 Sensitivity. Single- Beam N2 Measurements. *Optics Letters*, v. 14, n. 17, p. 955-957, 1989. SHEIK- BAHAE, M.; SAID, A.A.; WEI, T. H.; HAGAN, D. J.; VAN STRYLAND, E. W. Sensitivity Measurement of Optical Nonlinearities Using a Single Beam. *Ieee Journal of Quantum Electronics*, v. 26. n . 4, p. 760-769,(1990).

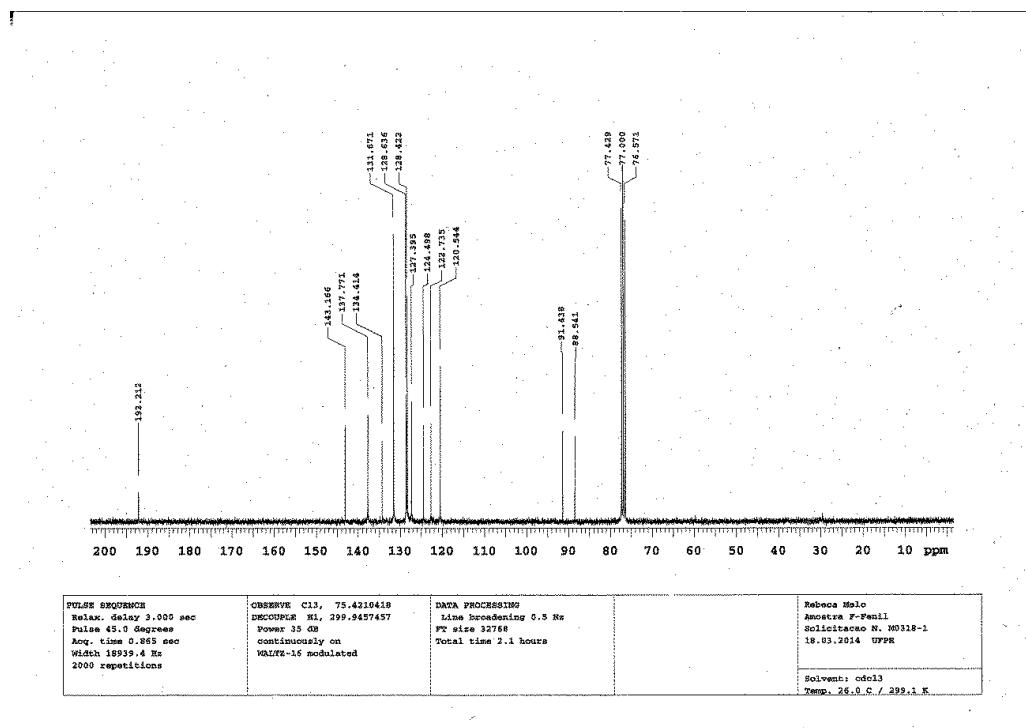
- 55.** DE BONI, L.; ANDRADE, A. A.; MISOGUTI, L.; MENDONÇA. C. R.; ZILIO. S. C. Z-scan measurements using femtosecond continuum generation. *Optics Express*, v. 12. n. p. 3921-3927.(2004).
- 56.** FRIBERG, S.R.; SMITH, W. Nonlinear optical-glasses for ultrafast optical switches. *Ieee Journal of Quantum Electronics*, v. 23. n. 12, p. 2089-2094,(1987).
- 57.** WEBER, M. J.; SMITH, D. M. A. W. L. Non- linear refractive index of glasses and crystals, *Optical Engineering*, v. 17, n. 5, p. 463-469, 1978.
- 58.** Y. Huang, Y. Yuan, J. Ding, Z. Sun and H. Zeng, *Appl. Phys. Lett.* **80**, 4855(2002).
- 59.** A. Kobyakov, D. J. Hagan and E.W. Van Stryland, *J. Opt. Soc. Am. B***17**, 1884(2000).
- 60.** WANGSNESS, R.K. *Eletromagnetic Fields*. New York: John Wiley & Sons, 1986.
- 61.** YOSHINO, F.; POLYAKOV, S.; LIU, M. G.; STEGEMAN, G. Observation of three-photon enhanced four-photon absorption. *Physical Review Letters*, v. 91, n. 6, p. 0639021-4, 2003.
- 62.** YOUNG, M. Óptica e Lasers. São Paulo: Edusp, 1998.
- 63.** MAIMAN, T.H. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature*, v. 187, n.4736, p.493-494, 1960.

## ESPECTROS SELECCIONADOS DE $^1\text{H}$ E $^{13}\text{C}$

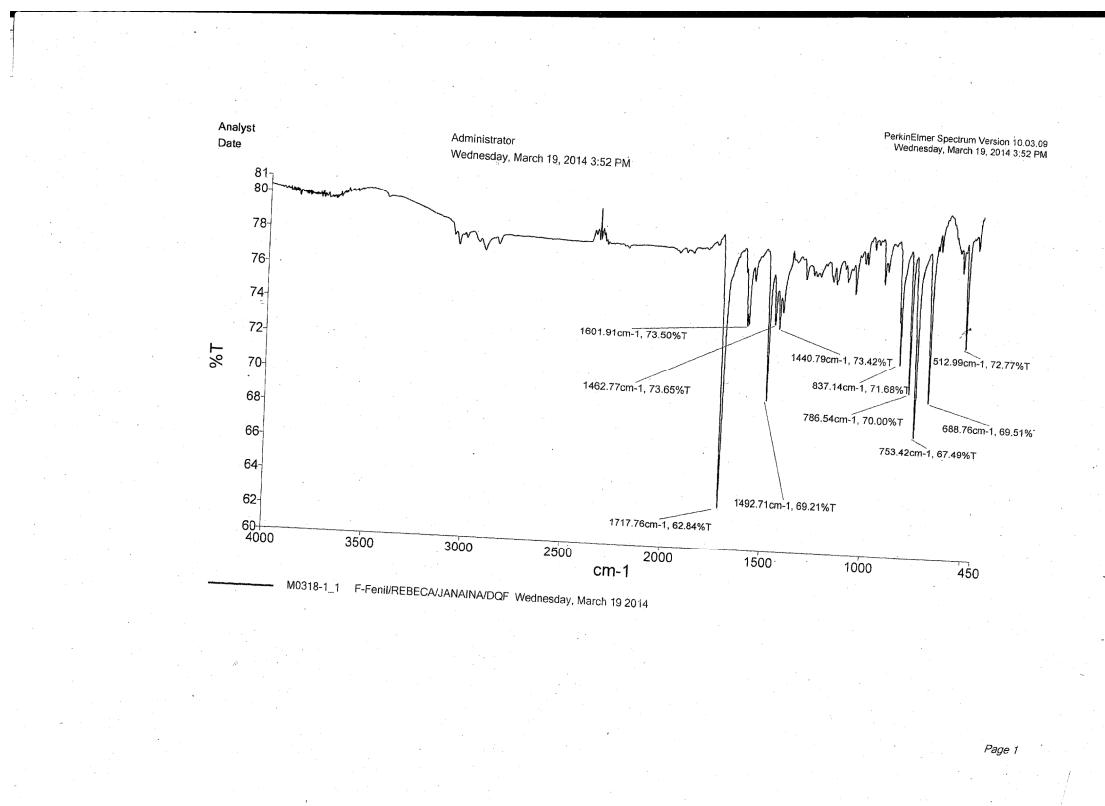
**ANEXO 1** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 2,7-bis-(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-one, a 300 MHz, em CDCl<sub>3</sub>



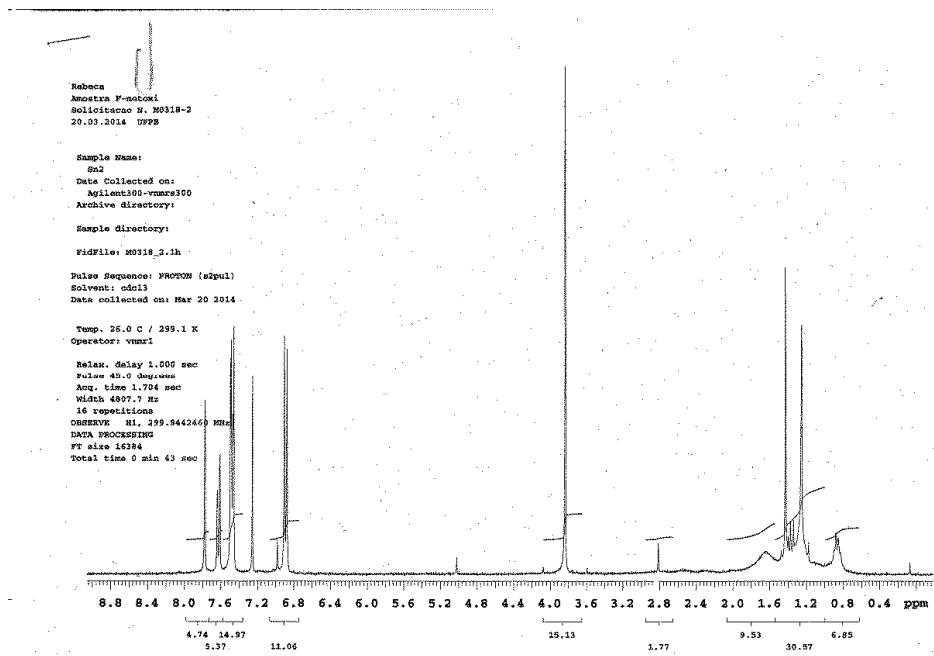
**ANEXO 2 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 2,7-bis-(feniletinil)-9*H*-fluoren-9-one, a 75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ .**



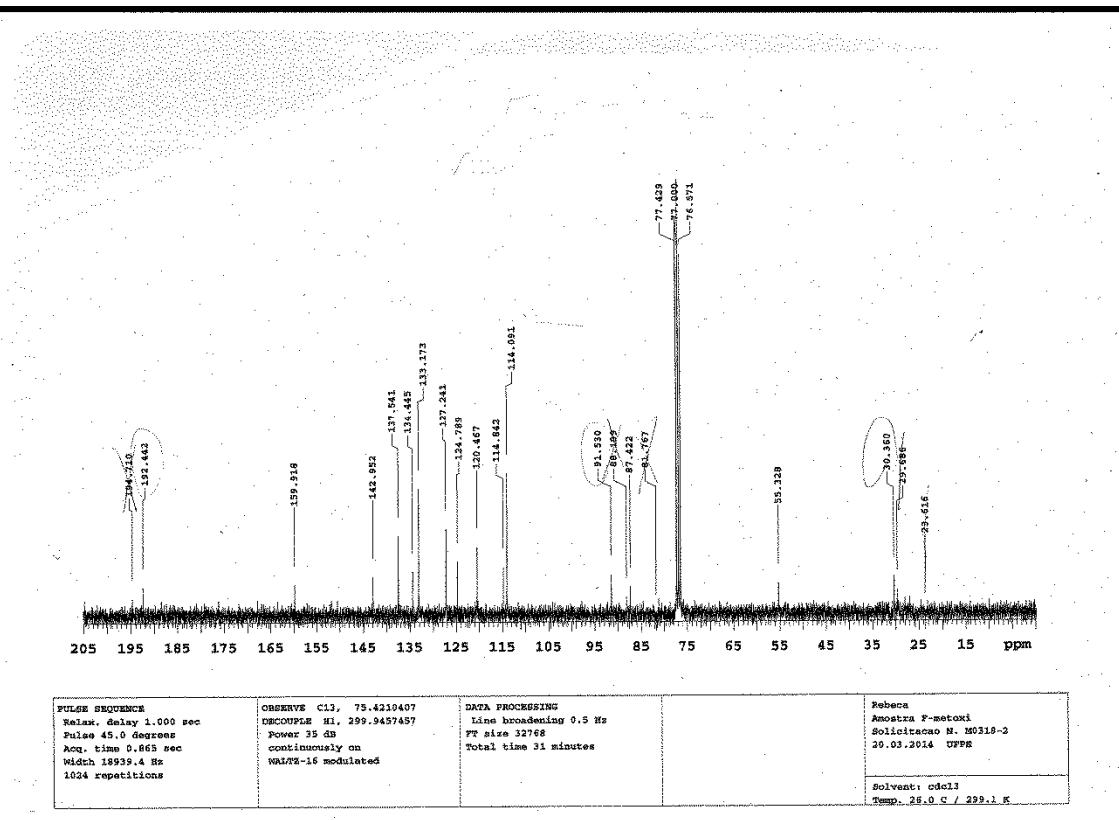
**ANEXO 3 - Espectro de infravermelho I.V. da substância 2,7-bis-(feniletinil)-9H-fluoren-9-one, a75 MHz, em CDCl<sub>3</sub>.**



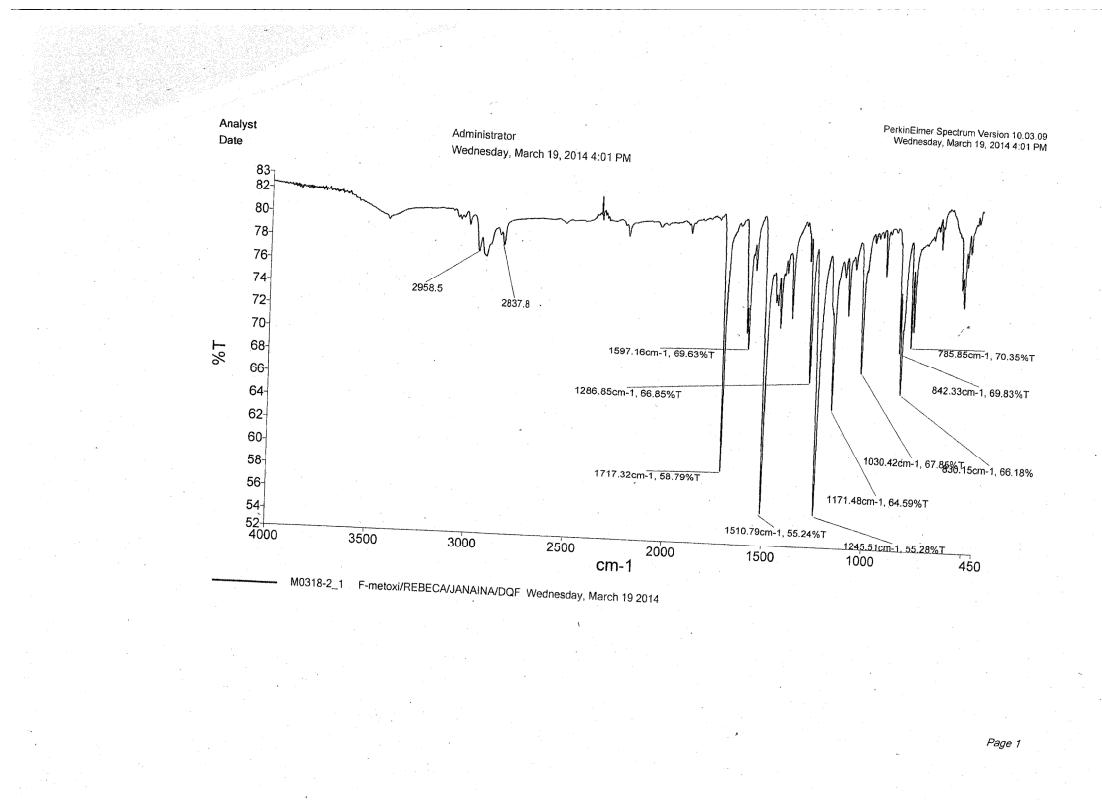
**ANEXO 4 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 2,7-bis((4-metoxifenil)etinil)-9*H*-fluoren-9-one, a 300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ .**



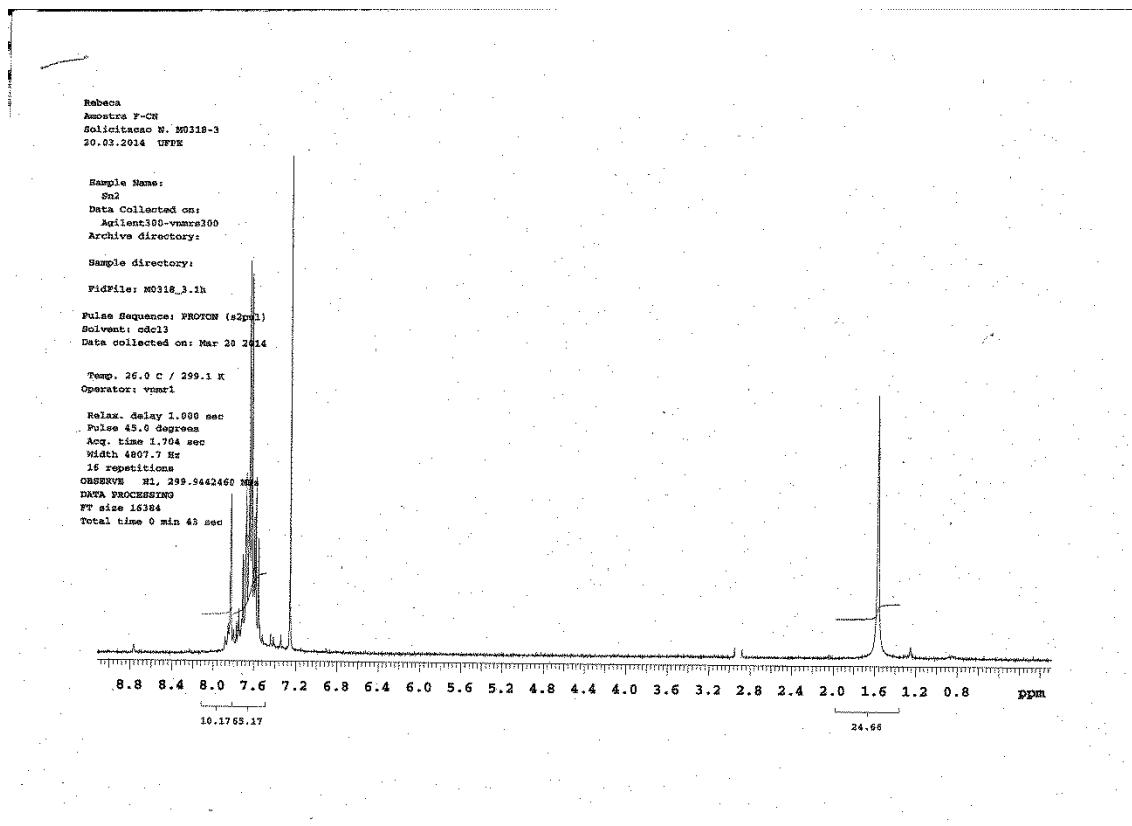
**ANEXO 5 -Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 2,7-bis((4-metoxifenil)etinil)-9H-fluoren-9-one, a 75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ .**



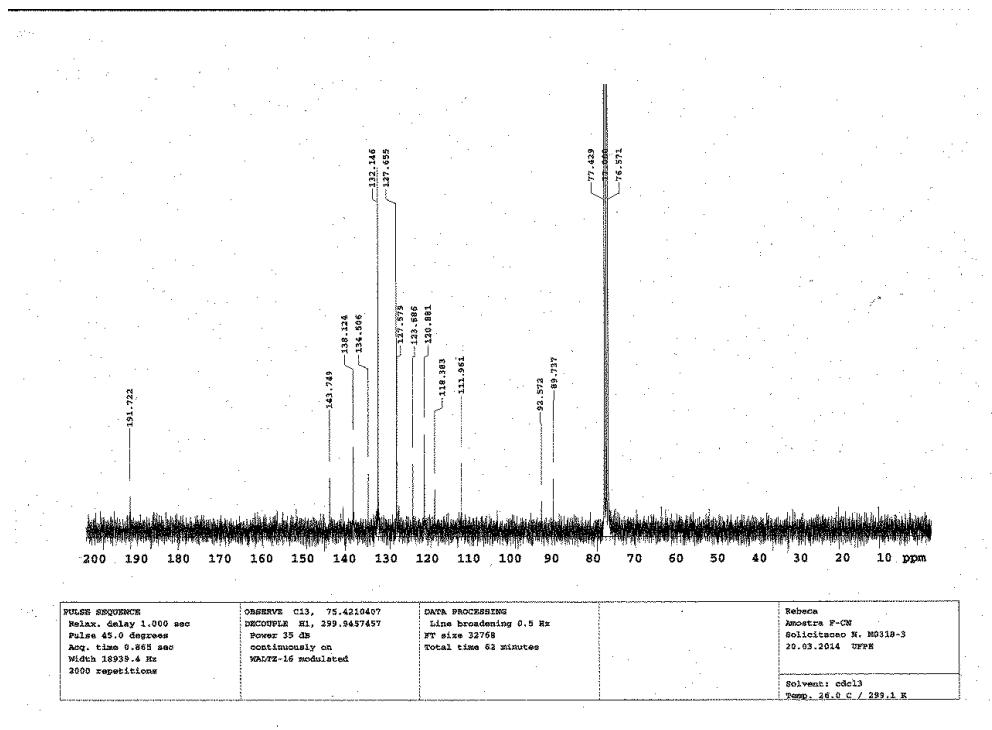
**ANEXO 6 -Espectro de infravermelho I.V. da substância 2,7-bis((4-metoxifenil)etinil)-9H-fluoren-9-one, a 75 MHz, em CDCl<sub>3</sub>.**



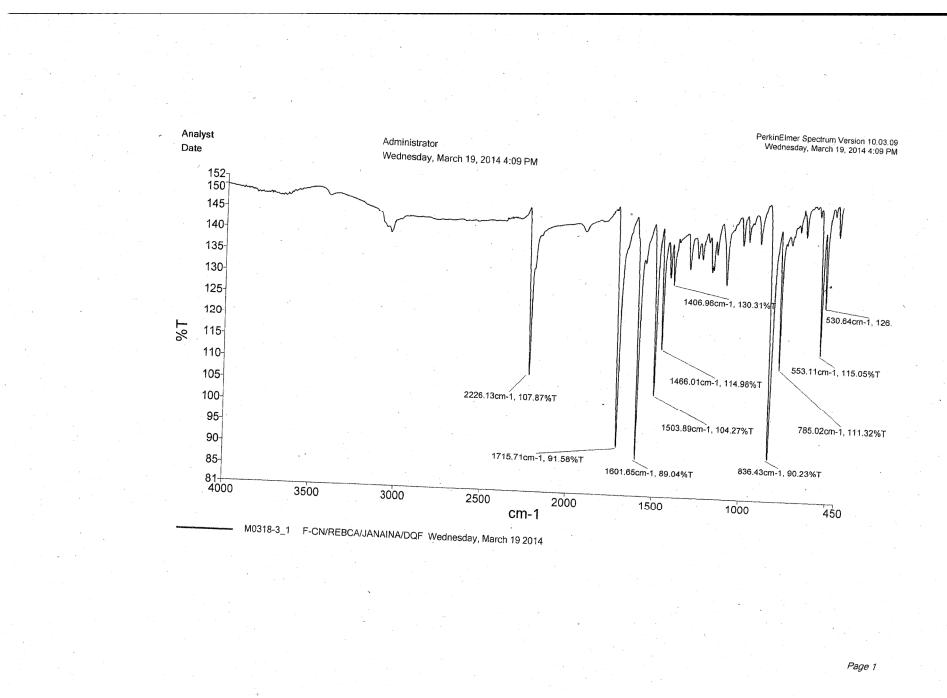
**ANEXO 7- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 4,4'-(9-oxo-9H-fluorene-2,7-dil)bis(etino-2,1-dil)dibazonitrila, a 300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ .**



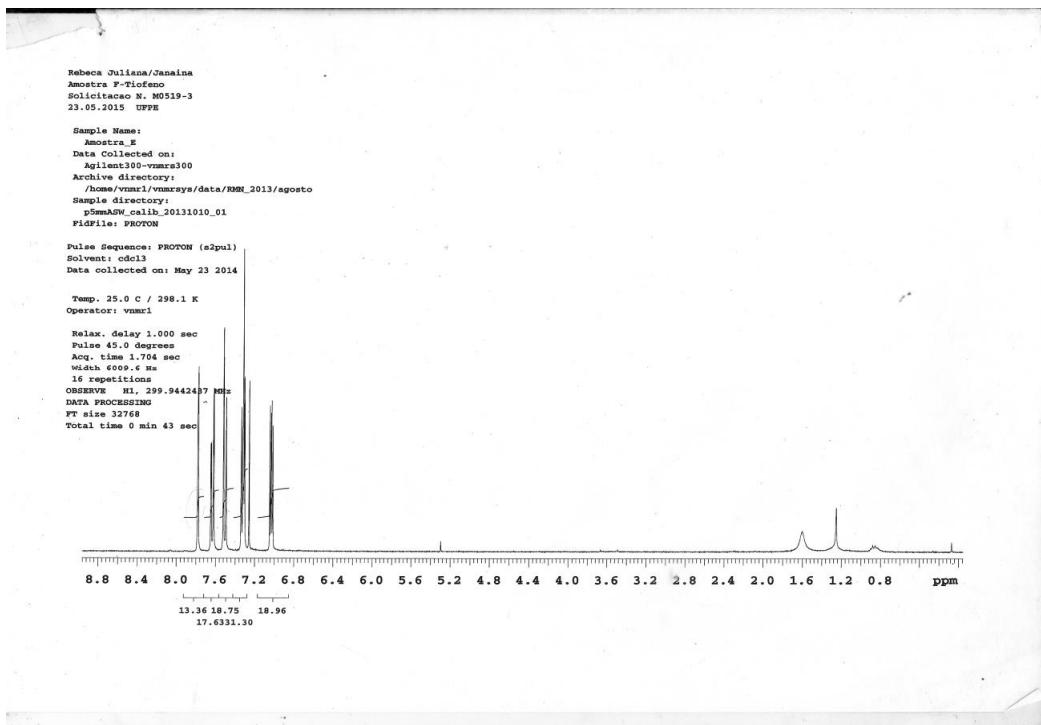
**ANEXO 8- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 4,4'-(9-oxo-9H-fluorene-2,7-dil)bis(etino-2,1-dil)dibazonitrila,a 75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ .**



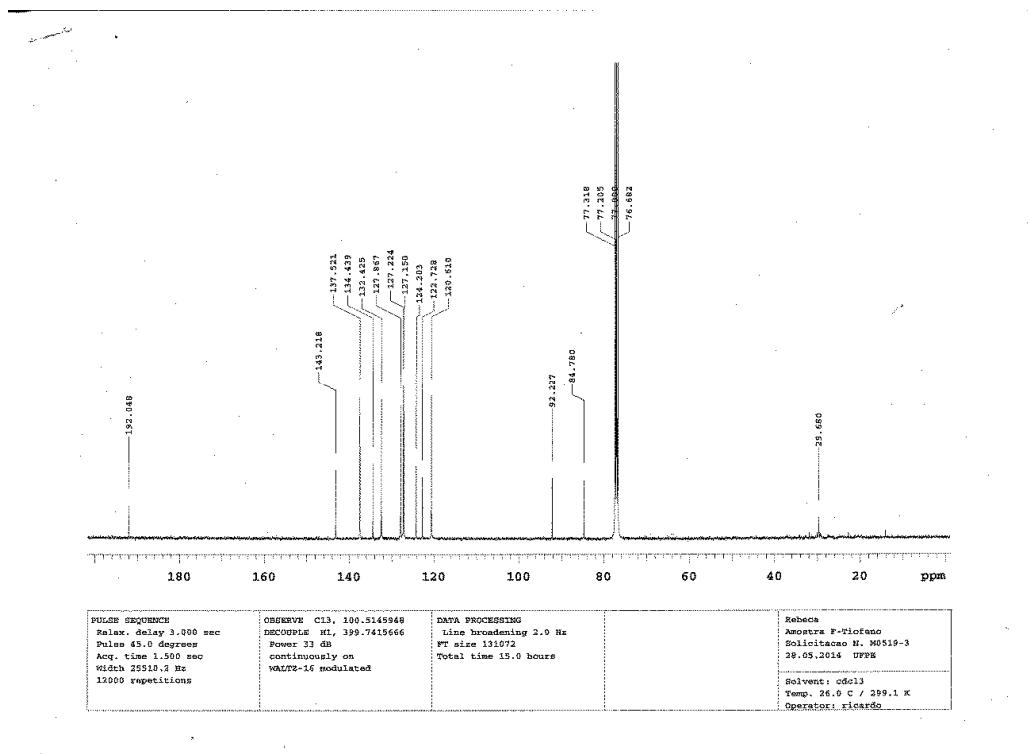
**ANEXO 9-** Espectro de infravermelho I.V. da substância 4,4'-(9-oxo-9H-fluorene-2,7-dil)bis(etino-2,1-dil)dibazonitrila,a 75 MHz, em CDCl<sub>3</sub>.



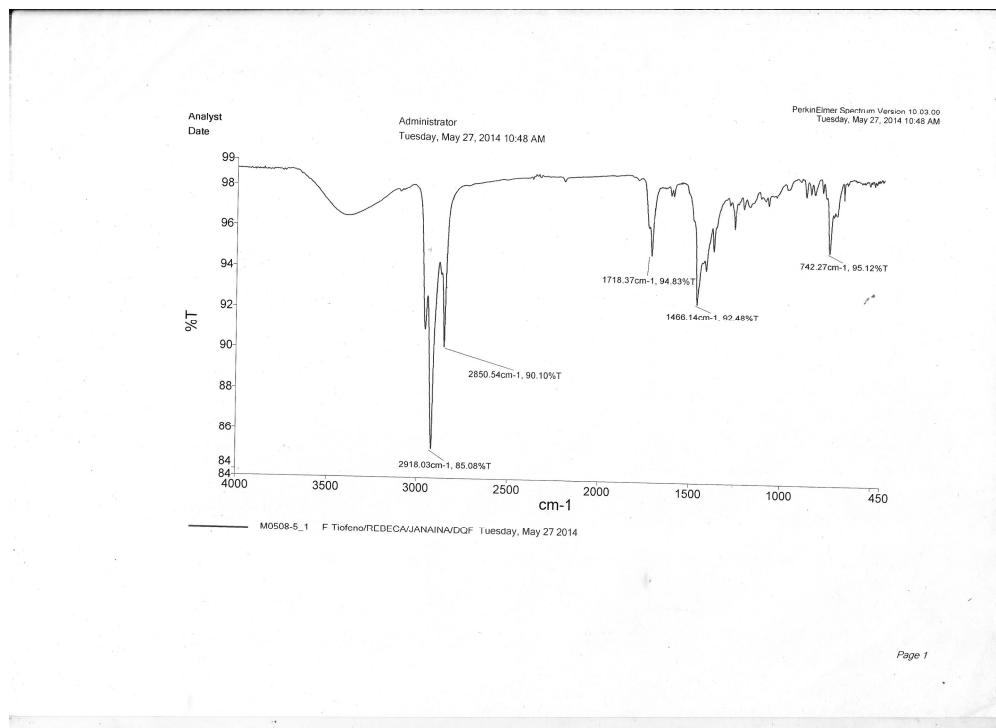
**ANEXO 10-Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9H-fluoren-9-one., a 300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$**



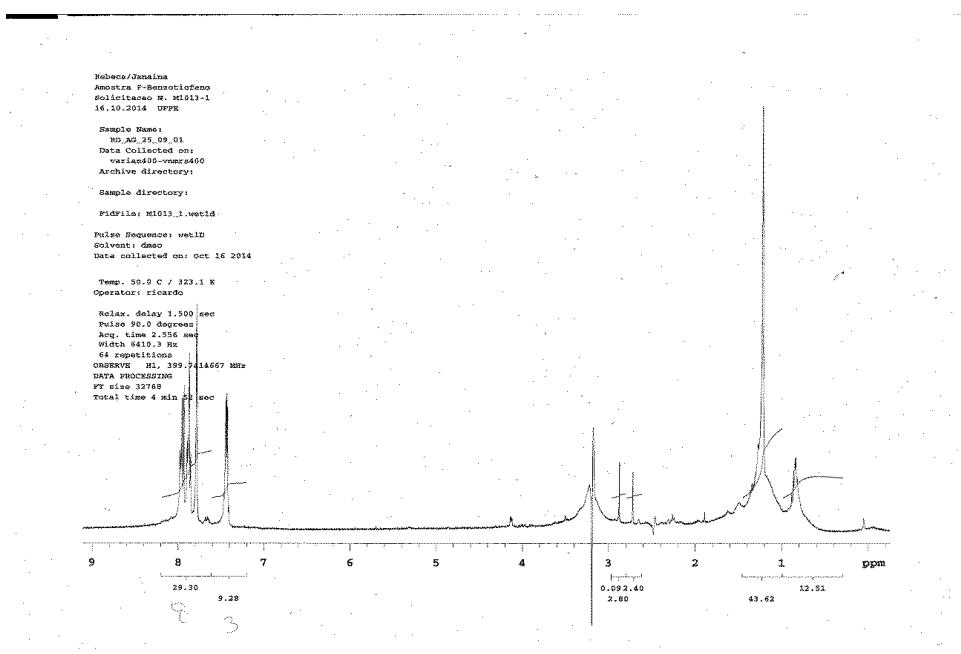
**ANEXO 11-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9H-fluoren-9-one., a 75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$



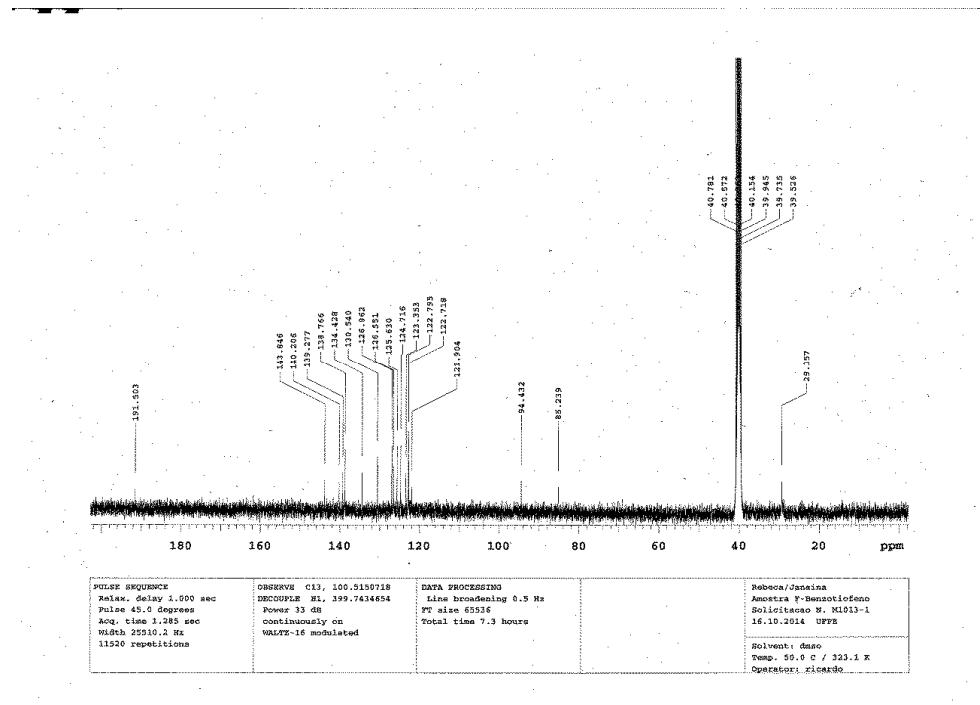
**ANEXO 12-** Espectro de infravermelho I.V. da substância 2,7-bis(tiofeno-2-etinil)-9H-fluoren-9-one., a 75 MHz, em CDCl<sub>3</sub>.



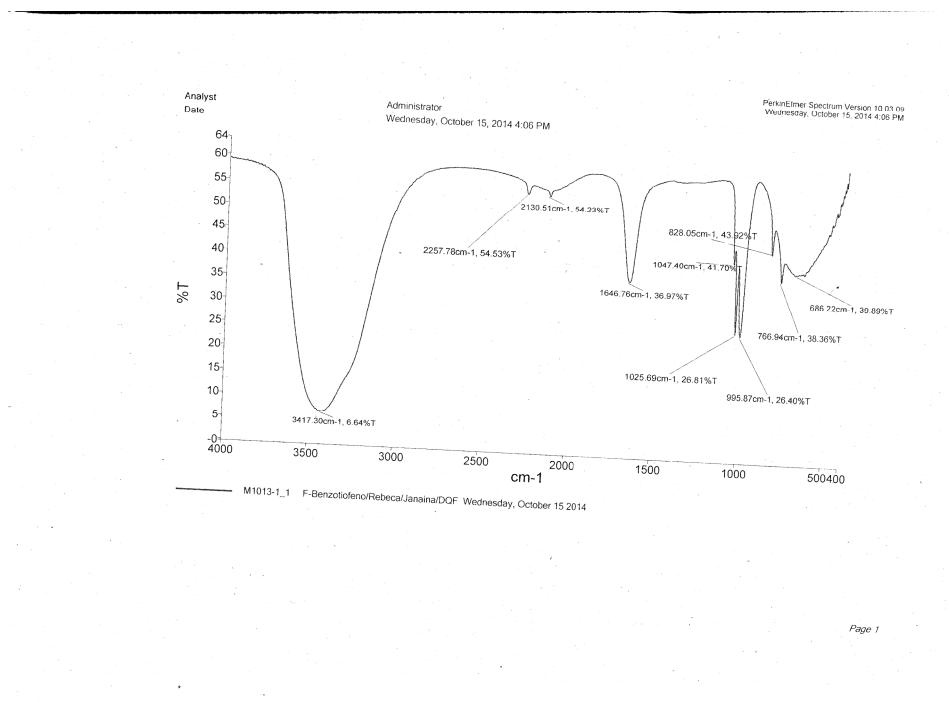
**ANEXO 13-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 2,7-bis(benzo[*b*]tiofeno-5-il-etinil)-9*H*-fluoren-9-ona ,a 300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ .

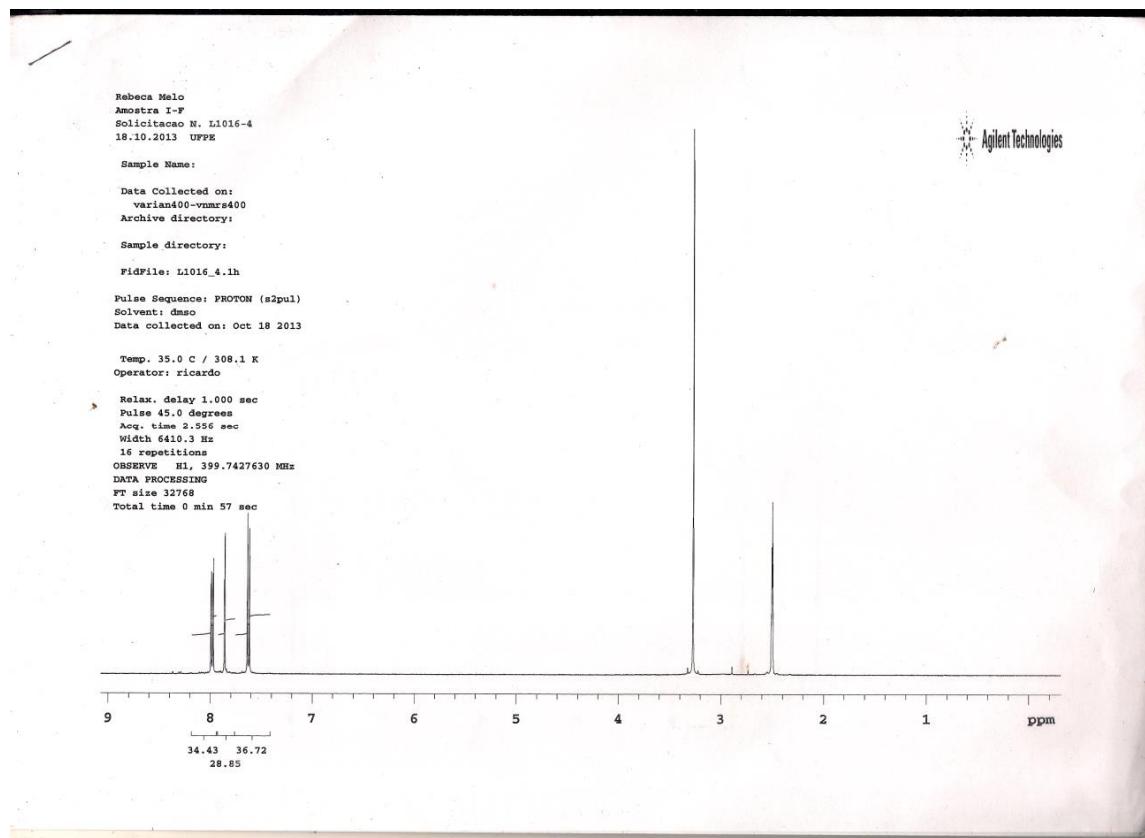


**ANEXO14-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 2,7-bis(benzo[*b*]tiofeno-5-il-etinil)-9*H*-fluoren-9-ona, a 75MHz, em  $\text{CDCl}_3$ .



**ANEXO15-** Espectro de infravermelho I.V. da substância 2,7-bis(benzo[*b*]tiofeno-5-il-  
etinil)-9*H*-fluoren-9-ona ,a 75MHz, em CDCl<sub>3</sub>



**ANEXO 16-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da Fluorenona, a 300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ 

**ANEXO 17-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da Fluorenona, a 75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$

